(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle Bureau international



(43) Date de la publication internationale 1 février 2001 (01.02.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale WO 01/07424 A1

- (51) Classification internationale des brevets⁷: C07D 277/42, 277/56, 417/00, A61K 31/426, A61P 5/02
- (21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/02095

- (22) Date de dépôt international: 21 juillet 2000 (21.07.2000)
- (25) Langue de dépôt:

français

(26) Langue de publication:

français

- (30) Données relatives à la priorité: 99/09496 22 juillet 1999 (22.07.1999) FF
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'AP-PLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; 51/53, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): MOINET,

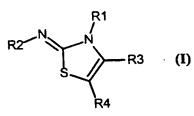
Christophe [FR/FR]; 148, rue d'Aulnay, F-92290 Chatenay Malabry (FR). SACKUR, Carole [FR/FR]; 16, rue Michel le Comte, F-75003 Paris (FR). THURIEAU, Christophe [FR/FR]; 84, avenue Kléber, F-75016 Paris (FR).

- (74) Mandataire: BOURGOUIN, André; Beaufour Ipsen -S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Industrielle, 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).
- (81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,

[Suite sur la page suivante]

D

- (54) Title: 2-ARYLIMINO-2,3-DIHYDROTHIAZOLES, AND THEIR USE THEREOF AS SOMATOSTATIN RECEPTOR LIGANDS
- (54) Titre: 2-ARYLIMINO-2,3-DIHYDROTHIAZOLES ET LEUR UTILISATION COMME LIGANDS DES RECEPTEURS DE LA SOMATOSTATINE



(57) Abstract: The invention concerns novel 2-arylimino-2,3-dihydrothiazole derivatives of general formula (I), their preparation methods and their use as medicines, in particular for treating pathological conditions or diseases wherein one (or several) somatostatin receptors is/are involved. Said pathological conditions include in particular acromegaly, pituitary adenoma or endocrine gastroenteropancreatic tumours including the carcinoid syndrome, and gastrointestinal bleeding. In general formula (I), R1 represents in particular an alkyl, aralkyl, cyclohexyl radical optionally substituted by an amino radical or R1 represents a -C(R11)(R12)-CO-R10 radical wherein R11 represents H, R12 represents in particular H, carbocyclic or heterocyclic alkyl, cycloalkyl or aralkyl and R10

represents in particular an aminoalkylamino radical; R2 represents a carcyclic or heterocyclic aryl radical optionally substituted; R3 represents in particular COR5 or a carbocyclic or heterocyclic alkyl, adamantyl, aryl radical optionally substituted, carbocyclic or heterocyclic aralkyl optionally substituted on the aryl group; and R5 represents a radical fixed by a nitrogen atom to the group CO.

(57) Abrégé: L'invention a pour objet de nouveaux dérivés de 2-arylimino-2,3-dihydrothiazoles de formule générale (I), leurs procédés de préparation et leur utilisation en tant que médicaments, en particulier dans le traitement des états pathologiques ou des maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s). Ces états incluent en particulier l'acromégalie, les adénomes hypophysaires ou les tumeurs gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde, et les saignements gastro-intestinaux. R1 représente notamment un radical alkyle, aralkyle ou cyclohexyle éventuellement substitué par un radical amino ou R1 représente un radical -C(R11)(R12)-CO-R10 dans lequel R11 représente H, R12 représente notamment H, alkyle, cycloalkyle ou aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique et R10 représente notamment un radical aminoalkylamino; R2 représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, R3 représente notamment COR5 ou un radical alkyle, adamantyle, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique et en radical fixé par un atome d'azote au groupe CO.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle

Bureau international



(43) Date de la publication internationale 1 février 2001 (01.02.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale WO 01/07424 A1

- (51) Classification internationale des brevets⁷: C07D 277/42, 277/56, 417/00, A61K 31/426, A61P 5/02
- (21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/02095

- (22) Date de dépôt international: 21 juillet 2000 (21.07.2000)
- (25) Langue de dépôt:

français

(26) Langue de publication:

français

- (30) Données relatives à la priorité: 99/09496 22 juillet 1999 (22.07.1999) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; 51/53, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): MOINET.

Christophe [FR/FR]; 148, rue d'Aulnay, F-92290 Chatenay Malabry (FR). SACKUR, Carole [FR/FR]; 16, rue Michel le Comte, F-75003 Paris (FR). THURIEAU, Christophe [FR/FR]; 84, avenue Kléber, F-75016 Paris (FR).

- (74) Mandataire: BOURGOUIN, André; Beaufour Ipsen -S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Industrielle, 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).
- (81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: 2-ARYLIMINO-2,3-DIHYDROTHIAZOLES, AND THEIR USE THEREOF AS SOMATOSTATIN RECEPTOR LIGANDS

(54) Titre: 2-ARYLIMINO-2,3-DIHYDROTHIAZOLES ET LEUR UTILISATION COMME LIGANDS DES RECEPTEURS DE LA SOMATOSTATINE

$$R2$$
 N
 $R1$
 $R3$
 $R4$
 $R1$

(57) Abstract: The invention concerns novel 2-arylimino-2,3-dihydrothiazole derivatives of general formula (I), their preparation methods and their use as medicines, in particular for treating pathological conditions or diseases wherein one (or several) somatostatin receptors is/are involved. Said pathological conditions include in particular acromegaly, pituitary adenoma or endocrine gastroenteropancreatic tumours including the carcinoid syndrome, and gastrointestinal bleeding. In general formula (I), R1 represents in particular an alkyl, aralkyl, cyclohexyl radical optionally substituted by an amino radical or R1 represents a -C(R11)(R12)-CO-R10 radical wherein R11 represents H, R12 represents in particular H, carbocyclic or heterocyclic alkyl, cycloalkyl or aralkyl and R10

represents in particular an aminoalkylamino radical; R2 represents a carcyclic or heterocyclic aryl radical optionally substituted; R3 represents in particular COR5 or a carbocyclic or heterocyclic alkyl, adamantyl, aryl radical optionally substituted, carbocyclic or heterocyclic aralkyl optionally substituted on the aryl group; and R5 represents a radical fixed by a nitrogen atom to the group CO.

(57) Abrégé: L'invention a pour objet de nouveaux dérivés de 2-arylimino-2,3-dihydrothiazoles de formule générale (I), leurs procédés de préparation et leur utilisation en tant que médicaments, en particulier dans le traitement des états pathologiques ou des maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s). Ces états incluent en particulier l'acromégalie, les adénomes hypophysaires ou les tumeurs gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde, et les saignements gastro-intestinaux. R1 représente notamment un radical alkyle, aralkyle ou cyclohexyle éventuellement substitué par un radical amino ou R1 représente un radical -C(R11)(R12)-CO-R10 dans lequel R11 représente H, R12 représente notamment H, alkyle, cycloalkyle ou aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique et R10 représente notamment un radical aminoalkylamino; R2 représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué; R3 représente notamment COR5 ou un radical alkyle, adamantyle, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, aralkyle carbocyclique et et es acres de formation en tant que médical arciclier et es acres de formation en tant que médical alkyle, aralkyle carbocyclique et es acres de formation et es acres d



GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont

MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se réfèrer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" sigurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

WO 01/07424 PCT/FR00/02095

2-ARYLIMINO-2,3-DIHYDROTHIAZOLES ET LEUR UTILISATION COMME LIGANDS DES RECEPTEURS DE LA SOMATOSTATINE

La présente demande a pour objet de nouveaux dérivés de 2-arylimino-2,3-dihydrothiazoles et leurs procédés de préparation. Ces produits ont une bonne affinité avec certains sous-types de récepteurs de la somatostatine et présentent donc d'intéressantes propriétés pharmacologiques. L'invention concerne également ces mêmes produits en tant que médicaments, des compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s).

La somatostatine (SST) est un tétradécapeptide cyclique qui a été isolé pour la première fois de l'hypothalamus en tant que substance inhibitrice de l'hormone de croissance (Brazeau P. et al., Science 1973, 179, 77-79). Elle intervient également en tant que neurotransmetteur dans le cerveau (Reisine T. et al., Neuroscience 1995, 67, 777-790; Reisine et al., Endocrinology 1995, 16, 427-442). Le clonage moléculaire a permis de montrer que la bioactivité de la somatostatine dépend directement d'une famille de cinq récepteurs liés à la membrane.

10

15

20

25

L'hétérogénéité des fonctions biologiques de la somatostatine a conduit à des études pour essayer d'identifier les relations structure-activité des analogues peptidiques sur les récepteurs de la somatostatine, ce qui a amené la découverte de 5 sous-types de récepteurs (Yamada et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*, 89, 251-255, 1992; Raynor, K. et al, *Mol. Pharmacol.*, 44, 385-392, 1993). Les rôles fonctionnels de ces récepteurs sont actuellement activement étudiés. Les affinités avec les différents sous-types de récepteurs de la somatostatine ont été associés au traitement des désordres / maladies suivants. L'activation des sous-types 2 et 5 a été associée à la suppression de l'hormone de croissance (GH) et plus particulièrement à celle des adénomes sécrétant GH (acromégalie) et de ceux sécrétant l'hormone TSH. L'activation du sous-type 2 mais pas du sous-type 5 a été associée au traitement des adénomes sécrétant la prolactine. D'autres indications associées avec l'activation des sous-types de récepteurs de la somatostatine sont la resténose, l'inhibition de la sécrétion d'insuline et/ou de glucagon

WO 01/07424 PCT/FR00/02095

et en particulier le diabète mellitus, l'hyperlipidémie, l'insensiblité à l'insuline, le Syndrome X, l'angiopathie, la rétinopathie proliférative, le phénomène de Dawn et la néphropathie; l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique et en particulier les ulcères peptiques, les fistules entérocutanées et pancréaticocutanées, le syndrome du colon irritable, le syndrome de Dumping, le syndrome des diarrhées aqueuses, les diarrhées reliées au SIDA, les diarrhées induites par la chimiothérapie, la pancréatite aiguë ou chronique et les tumeurs gastrointestinales sécrétrices; le traitement du cancer comme les hépatomes; l'inhibition de l'angiogénèse, le traitement des désordres inflammatoires comme l'arthrite; le rejet chronique des allogreffes; l'angioplastie; la prévention des saignements des vaisseaux greffés et des saignements gastrointestinaux. Les agonistes de la somatostatine peuvent aussi être utilisés pour diminuer le poids d'un patient.

10

15

20

25

30

35

Parmi les désordres pathologiques associés à la somatostatine (Moreau J.P. et al., Life Sciences, 1987, 40, 419; Harris A.G. et al., The European Journal of Medicine, 1993, 2, 97-105), on peut donc citer par exemple : l'acromégalie, les adénomes hypophysaires, la maladie de Cushing, les gonadotrophinomes et les prolactinomes, les effets secondaires cataboliques des glucocorticoïdes, le diabète insulinodépendant, la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique, l'hyperthyroïdie, le gigantisme, les tumeurs gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde, le VIPome, l'insulinome, la nésidioblastose, l'hyperinsulinémie, le glucagonome, le gastrinome et le syndrome de Zollinger-Ellison, le GRFome ainsi que le saignement aigu des varices œsophagiennes, le reflux gastroœsophagien, le reflux gastroduodénal, la pancréatite, les fistules entérocutanées et pancréatiques mais aussi les diarrhées, les diarrhées réfractaires du syndrome d'immunodépression acquise, la diarrhée chronique sécrétoire, la diarrhée associée avec le syndrome de l'intestin irrité, les troubles liés au peptide libérateur de gastrine, les pathologies secondaires aux greffes intestinales, l'hypertension portale ainsi que les hémorragies des varices chez des malades avec cirrhose, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hémorragie de l'ulcère gastroduodénale, la maladie de Crohn, les scléroses systémiques, le dumping syndrome, le syndrome du petit intestin, l'hypotension, la sclérodermie et le carcinome thyroïdien médullaire, les maladies liées à l'hyperprolifération cellulaire comme les cancers et plus particulièrement le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer thyroïdien ainsi que le cancer pancréatique et le cancer colorectal, les fibroses et plus particulièrement la fibrose du rein, la fibrose du foie, la fibrose du poumon, la fibrose de la peau, également la fibrose du système nerveux central ainsi que celle du nez et la fibrose induite par la chimiothérapie, et d'autres domaines thérapeutiques comme, par exemple, les céphalées y compris les céphalées associées aux tumeurs hypophysaires, les douleurs, les accès de panique, la chimiothérapie, la cicatrisation des plaies, l'insuffisance rénale résultant

10

15

20

25

d'un retard de croissance, l'obésité et retard de croissance lié à l'obésité, le retard de croissance utérin, la dysplasie du squelette, le syndrome de Noonan, le syndrome d'apnée du sommeil, la maladie de Graves, la maladie polykystique des ovaires, les pseudokystes pancréatiques et ascites, la leucémie, le méningiome, la cachexie cancéreuse, l'inhibition des H pylori, le psoriasis ainsi que la maladie d'Alzheimer. On peut également citer l'ostéoporose.

La déposante a trouvé que les composés de formule générale (I) décrits ci-après présentaient une affinité et une sélectivité pour les récepteurs de la somatostatine. Comme la somatostatine et ses analogues peptidiques ont souvent une mauvaise biodisponibilité par voie orale et une faible sélectivité (Robinson, C., Drugs of the Future, 1994, 19, 992; Reubi, J.C. et al., TIPS, 1995, 16, 110), lesdits composés, agonistes ou antagonistes non-peptidiques de la somatostatine, peuvent être avantageusement utilisés pour traiter les états pathologiques ou les maladies tels que présentés ci-dessus et dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s). De manière préférentielle, lesdits composés peuvent être utilisés pour le traitement de l'acromégalie, des adénomes hypophysaires ou des tumeurs gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde.

Les composés de la présente invention répondent à la formule générale (I)

(I)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle:

R1 représente radical amino(C_2 - C_7)alkyle, un aminoalkylarylalkyle, aminoalkylcycloalkylalkyle, (C₁-C₁₅)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, (C_1-C_6) alkyl (C_3-C_6) cycloalkyle, (C₃-C₆)cycloalkylalkyle, cyclohexénylalkyle, alkényle, alkynyle, aryle carbocyclique comptant au moins deux cycles dont l'un au moins n'est pas aromatique, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le groupe aryle, bis-arylalkyle, alkoxyalkyle, furannylalkyle, tétrahydrofurannylalkyle, dialkylaminoalkyle, N-acétamidoalkyle, cyanoalkyle, alkylthioalkyle, arylhydroxyalkyle, aralkoxyalkyle, morpholinoalkyle, pyrrolidinoalkyle, pipéridinoalkyle, N-alkylpyrrolidinoalkyle, N-alkylpipérazinylalkyle ou oxopyrrolidinoalkyle,

ou R1 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :

ou encore R1 représente un radical -C(R11)(R12)-CO-R10;

R2 représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué,

ou bien R2 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :

R3 représente un radical alkyle, adamantyle, aryle carbocyclique ou hétérocyclique 10 éventuellement substitué, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le groupe aryle,

ou R3 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :

ou encore R3 représente un radical -CO-R5;

R4 représente H, alkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement situé sur le radical aryle;

alors le radical représente un radical de formule générale

dans laquelle i représente un entier de 1 à 3;

R5 représente le radical N(R6)(R7);

R6 représente un radical (C₁-C₁₆)alkyle, cycloalkylalkyle, hydroxyalkyle, aryloxyalkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le groupe aryle, aralkoxyalkylke, arylhydroxyalkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, alkényle, alkynyle, cyclohexényle, cyclohexénylalkyle, alkylthiohydroxyalkyle, cyanoalkyle,

N-acétamidoalkyle, bis-arylalkyle éventuellement substitué sur les groupes aryle, di-arylalkyle éventuellement substitué sur les groupes aryle, morpholinoalkyle, pyrrolidinoalkyle, pipéridinoalkyle, N-alkylpyrrolidinoalkyle, oxopyrrolidinoalkyle, tétrahydrofurannylalkyle, N-benzylpyrrolidinoalkyle, N-alkylpipérazinylalkyle, N-benzylpipéridinylalkyle ou N-alkoxycarbonylpipéridinyle, ou R6 représente un radical (C3-C8)cycloalkyle éventuellement substitué par un radical choisi parmi le groupe composé du radical hydroxy et d'un radical alkyle,

ou bien R6 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :

7

R7 représente H ou un radical alkyle, hydroxyalkyle, mono- ou di-aminoalkyle ou aralkyle;

ou encore le radical -N(R6)(R7) représente le radical de formule générale suivante :

dans laquelle:

R8 représente H, alkyle, hydroxyalkyle, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, aralkyle éventuellement substitué sur le groupe aryle, alkényle, alkoxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, bis-arylalkyle, pipéridinyle, pyrrolidinyle, hydroxy, arylalkényle,

ou R8 représente -X-(CH₂)_b-R9;

10 R9 représente H ou un radical alkyle, alkoxy, aryloxy, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, morpholinyle, pyrrolidinyle, alkylamino ou N,N'-(alkyl)(aryl)amino;

X représente CO, CO-NH ou SO2;

Y représente CH ou N;

15 a représente 1 ou 2;

b représente un entier de 0 à 6;

ou le radical N(R6)(R7) représente un radical de formule générale

* **~** N
$$V_c$$

dans laquelle:

Z représente CH, O ou S;

20 c représente un entier de 0 à 4;

ou encore le radical N(R6)(R7) représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :

R10 représente un radical amino(C₂-C₇)alkylamino, ((aminoalkyl)aryl)alkylamino, ((aminoalkyl)cycloalkyl)alkylamino, pipérazinyle, homopipérazinyle,

ou R10 représente le radical représenté ci-dessous :

$$N \longrightarrow 0 \longrightarrow N$$

R11 représente H;

-8-

R12 représente H ou un radical alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, propargyle, allyle, hydroxyalkyle, alkylthioalkyle, arylalkylalkoxyalkyle, arylalkylthioalkoxyalkyle;

ou les composés de l'invention seront des sels des composés de formule générale (I).

- Lorsque les composés de formule générale (I) comprendront des radicaux R1, R2, R3, R4, R6, R8, R9 ou R12 incluant un radical aryle substitué ou aralkyle substitué sur le groupe aryle, lesdits radicaux aryle ou aralkyle seront de préférence tels que :
 - Pour R1, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, haloalkoxy, aryle, aralkoxy ou SO₂NH₂. Le cas échéant, deux substituants peuvent être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical méthylènedioxy ou propylène.

10

15

20

25

30

- Pour R2, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule). Le radical aryle peut être substitué par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, alkényle, haloalkoxy, nitro, cyano, azido, SO₂N, mono- ou di-alkylamino, aminoalkyle, aralkoxy ou aryle. Le cas échéant, deux substituants peuvent être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical méthylènedioxy, éthylènedioxy ou propylène.
- Pour R3, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) (provenant d'un radical aryle ou aralkyle) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être, selon le cas, de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule). Les radicaux aryle ou aralkyle carbocycliques peuvent être substitués de 1 à 5 fois sur le noyau aryle par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, hydroxy, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, nitro, cyano, azido, mono- ou di-alkylamino, pyrrolidinyle, morpholinyle, aralkoxy ou aryle. Le cas échéant, deux substituants peuvent être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical alkylènedioxy comptant de 1 à 3 atomes de carbone. Les radicaux aryle ou aralkyle hétérocycliques de R3 peuvent être substitués de 1 à 2 fois sur le noyau par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle.
- Pour R4, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule). Le radical aryle peut être substitué par des

radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy.

- Pour R6, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule). Les substituants éventuels sur les groupes aryle sont choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, haloalkoxy, aryle, aryloxy ou SO₂NH₂.
- Pour R8, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule). Les substituants éventuels sur les groupes aryle sont choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro ou alkylthio.

10

15

20

25

30

35

- Pour R9, lorsque le radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule). Les substituants éventuels sur le groupe aryle sont choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, aryle carbocyclique, hydroxy, cyano ou nitro.
- Pour R12, lorsque le radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule). Les substituants éventuels sur le groupe aryle sont choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, aryle carbocyclique, aralkoxy, hydroxy, cyano ou nitro.

Par alkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone. Par cycloalkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un système monocyclique carboné comptant de 3 à 7 atomes de carbone. Par alkényle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone et présentant au moins une insaturation (double liaison). Par alkynyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone et présentant au moins une double insaturation (triple liaison). Par aryle carbocyclique ou hétérocyclique, on entend un système carbocyclique ou hétérocyclique comprenant au moins un cycle aromatique, un système étant dit hétérocyclique lorsque l'un au moins des cycles qui le composent comporte un hétéroatome (O, N ou S). Par haloalkyle, on entend un radical alkyle dont au moins l'un des atomes d'hydrogène (et éventuellement tous) est remplacé par un atome halogène.

Par radicaux alkylthio, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, aminoalkyle, alkényle, alkynyle et aralkyle, on entend respectivement les radicaux alkylthio, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, aminoalkyle, alkényle, alkynyle et aralkyle dont le radical alkyle a la signification indiquée précédemment.

Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend en particulier 5 les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle. Par cycloalkyle, on entend en particulier les radicaux cyclopropanyle, cyclobutanyle, cyclopentanyle, cyclohexyle et cycloheptanyle. Par aryle carbocyclique ou hétérocyclique, on entend notamment les radicaux phényle, naphtyle, pyridinyle, furannyle, thiophènyle, indanyle, 10 indolyle, imidazolyle, benzofurannyle, benzothiophènyle, phtalimidyle. Par aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique, on entend notamment les radicaux benzyle, phényléthyle, phénylpropyle, phénylbutyle, indolylalkyle, phtalimidoalkyle, naphtylalkyle, furannylalkyle, thiophénylalkyle, benzothiophénylalkyle, pyridinylalkyle et imidazolylalkyle. 15

Lorsqu'il émane une flèche d'une structure chimique, ladite flèche indique le point d'attache. Par exemple :

De préférence, les composés de formule générale (I) seront tels que :

20 R1 représente -C(R11)(R12)-CO-R10 ou l'un des radicaux suivants :

$$n = 1-6$$

$$N \longrightarrow N$$

$$p = 0-15$$

$$q = 0-4$$

. .

[H, OMe]

R2 représente l'un des radicaux suivants :

[a, F, Me]

R3 représente CO-R5 ou l'un des radicaux suivants :

- ----

R4 représente H, alkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le radical aryle;

ou alors le radical R4 représente un radical de formule générale

- dans laquelle i représente un entier de 1 à 3;
 - R5 représente l'un des radicaux suivants :

[H, Cl, OMe, OEt, Me, OPh]

.

[H, F]

[H, OMe]

e 1 R10 représente l'un des radicaux suivants :

R11 représente H;

R12 représente l'un des radicaux suivants :

étant entendu que pour R4, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy.

5 Les composés de l'invention seront de préférence tels que R4 représente H.

Plus préférentiellement, les composés selon l'invention répondront à la formule générale (II)

$$R2$$
 N
 $R3$
 $R4$
(III)

dans laquelle:

• soit R1 représente l'un des radicaux ci-après

R2 représente l'un des radicaux ci-après

R3 représente l'un des radicaux ci-après

et R4 représente H;

• soit encore R1 représente l'un des radicaux ci-après

$$\sim$$

5 R2 représente l'un des radicaux ci-après

R3 représente COR5,

R4 représente H,

et R5 représente l'un des radicaux ci-après

• soit enfin R1 représente le radical -C(R11)(R12)-CO-R10 dans lequel

R10 représente le radical

$$N \longrightarrow N$$

R11 représente H

5 et R12 représente le radical

R2 représente le radical

R3 représente le radical

et R4 représente H.

L'invention concerne de plus des procédés de préparation sur support solide des composés de formule générale (I) décrits précédemment (applicables également aux composés correspondants de formule générale (II)).

5 Selon l'invention, les composés de formule générale (I)a

dans laquelle:

20

R1 représente un radical - CH_2 -A1-NH₂, dans lequel A1 représente un radical - $(CH_2)_n$ -, - $(CH_2)_n$ -O- $(CH_2)_p$ -, aralkylène ou cycloalkylalkylène, n et p représentant des entiers de 1 à 6 ;

10 R2 et R4 représentent les mêmes radicaux que dans la formule générale (I);

et R3 représente les mêmes radicaux que dans la formule générale (I) excepté les radicaux -CO-R5;

peuvent être préparés par exemple par un procédé caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

- 1) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, d'une résine p-nitrophénylcarbonate de Wang avec un large excès de diamine symétrique R1-NH₂;
 - 2) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, de la résine isolée après l'étape 1) avec un isothiocyanate aromatique de formule générale R2-N=C=S dans laquelle le radical R2 a la même signification que dans la formule générale (I)a;
 - 3) traitement, dans un solvant aprotique comme le dioxane ou le diméthylformamide, de la résine obtenue à l'étape 2) avec le composé de formule générale (III)

15

dans laquelle les radicaux R3 et R4 ont la même signification que dans la formule générale (I)a;

- 4) clivage de la résine dans des conditions acides ;
- 5) traitement dans des conditions basiques du produit obtenu après l'étape 4).
- La préparation de la résine p-nitrophénylcarbonate de Wang est décrite plus loin dans la partie intitulée "PREPARATION DES COMPOSES DE L'INVENTION".

De préférence, pour le procédé ci-dessus, on utilisera pour avoir le large excès de l'étape 1) de l'ordre de 10 à 20 équivalents de diamine R1-NH₂. L'étape 1) s'effectuera de préférence à température ambiante. L'étape 3) s'effectue à une température supérieure à la température ambiante, par exemple à une température comprise entre 60 et 90 °C, en utilisant de l'ordre de 2 à 5 équivalents de composé de formule générale (III). Dans l'étape 4), les conditions acides peuvent par exemple être créées en utilisant un mélange dichlorométhane / acide trifluoroacétique à 50 %, lesdites conditions acides étant de préférence maintenues pendant une durée de l'ordre de 1 à 2 heures. Dans l'étape 5), les conditions basiques peuvent par exemple être créées en utilisant une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium ou par élution sur une cartouche d'alumine basique.

Selon une variante de l'invention, les composés de formule générale (I)b

$$R2$$
 N
 $R3$
 $R4$
 $R4$

dans laquelle:

R1 représente les mêmes radicaux que dans la formule générale (I), excepté les radicaux 20 du type -CH₂-A1-NH₂, dans lequel A1 représente un radical -(CH₂)_n-,

25

- $(CH_2)_n$ -O- $(CH_2)_p$ -, aralkylène ou cycloalkylalkylène, n et p représentant des entiers de 1 à 6, et excepté également les radicaux –C(R11)(R12)-CO-R10;

R2 représente un radical aminoalkylphényle;

R3 représente les mêmes radicaux que dans la formule générale (I) excepté les radicaux -CO-R5;

et R4 représente les mêmes radicaux que dans la formule générale (I);

peuvent être préparés par exemple par un procédé caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

- traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, d'une résine p-nitrophénylcarbonate de Wang avec un excès d'aminoalkylaniline de formule générale R2-NH2 dans laquelle le radical R2 a la même signification que dans la formule générale (I)b;
 - 2) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, de la résine isolée après l'étape 1) avec un isothiocyanate de formule générale R1-N=C=S dans laquelle le radical R1 a la même signification que dans la formule générale (I)b;
 - 3) traitement, dans un solvant aprotique comme le dioxane ou le diméthylformamide, de la résine obtenue à l'étape 2) avec le composé de formule générale (III)

dans laquelle les radicaux R3 et R4 ont la même signification que dans la formule générale (I)b;

- 4) clivage de la résine dans des conditions acides ;
- 5) traitement dans des conditions basiques du produit obtenu après l'étape 4).

De préférence, pour le procédé ci-dessus, on utilisera pour avoir l'excès de l'étape 1) de l'ordre de 5 à 10 équivalents d'aminoalkylaniline. L'étape 1) s'effectuera de préférence à température ambiante. L'étape 3) s'effectue à une température supérieure à la

température ambiante, par exemple à une température comprise entre 60 et 90 °C, en utilisant de l'ordre de 2 à 5 équivalents de composé de formule générale (III). Dans l'étape 4), les conditions acides peuvent par exemple être créées en utilisant un mélange dichlorométhane / acide trifluoroacétique à 50 %, lesdites conditions acides étant de préférence maintenues pendant une durée de l'ordre de 1 à 2 heures. Dans l'étape 5), les conditions basiques peuvent par exemple être créées en utilisant une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium ou par élution sur une cartouche d'alumine basique.

Selon une autre variante de l'invention, les composés de formule générale (I)c

dans laquelle:

20

25

R1 représente un radical -CH₂-A1-NH₂, dans lequel A1 représente un radical -(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_p-, aralkylène ou cycloalkylalkylène, n et p représentant des entiers de 1 à 6;

R2 représente les mêmes radicaux que dans la formule générale (I);

R3 représente un radical -CO-R5;

et R4 et R5 représentent les mêmes radicaux que dans la formule générale (I);

peuvent être préparés par un procédé caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

- 1) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, d'une résine p-nitrophénylcarbonate de Wang avec un large excès de diamine symétrique de formule générale R1-NH₂ dans laquelle le radical R1 a la même signification que dans la formule générale (I)c;
- 2) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, de la résine isolée après l'étape 1) avec un isothiocyanate aromatique de formule générale R2-N=C=S dans laquelle le radical R2 a la même signification que dans la formule générale (I)c;

20

25

3) traitement, dans un solvant aprotique comme le dioxane ou le diméthylformamide, de la résine obtenue à l'étape 2) avec l'acide de formule générale (IV)

dans laquelle le radical R4 a la même signification que dans la formule générale (I)c;

- 4) couplage peptidique;
- 5) clivage de la résine dans des conditions acides;
 - 6) traitement dans des conditions basiques du produit obtenu après l'étape 5).

De préférence, pour le procédé ci-dessus, on utilisera pour avoir le large excès de l'étape 1) de l'ordre de 10 à 20 équivalents de diamine symétrique. L'étape 1) s'effectuera de préférence à température ambiante. L'étape 3) s'effectue à une température supérieure à la température ambiante, par exemple à une température comprise entre 60 et 90 °C, en utilisant de l'ordre de 2 à 5 équivalents d'acide de formule générale (IV). Le couplage peptidique de l'étape 4) est effectué par exemple dans le DMF avec des agents de exemple le dicyclohexylcarbodiimide comme par diisopropylcarbodiimide (DIC), un mélange DIC/N-hydroxybenzotriazole (HOBt), l'hexafluorophosphate de benzotriazolyloxytris(diméthylamino)phosphonium (PyBOP), l'hexafluorophosphate 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium de (HBTU) ou le tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium (TBTU) et des composés aminés. De préférence, les agents de couplage seront utilisés dans des proportions de 4 à 5 équivalents, tout comme les composés aminés, et la réaction aura lieu à une température de l'ordre de la température ambiante pendant une durée de l'ordre de 1 à 24 heures. Dans l'étape 5), les conditions acides peuvent par exemple être créées en utilisant un mélange dichlorométhane / acide trifluoroacétique à 50 %, lesdites conditions acides étant de préférence maintenues pendant une durée de l'ordre de 1 à 2 heures. Dans l'étape 6), les conditions basiques peuvent par exemple être créées en utilisant une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium ou par élution sur une cartouche d'alumine basique.

Selon encore une autre variante, les composés de formule générale (I)d

$$R2$$
 N
 $R1$
 $R3$
 $R4$
(I)d

dans laquelle:

15

R1 représente les mêmes radicaux que dans la formule générale (I), excepté les radicaux du type -CH₂-A1-NH₂, dans lequel A1 représente un radical -(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_p-, aralkylène ou cycloalkylalkylène, n et p représentant des entiers de 1 à 6, et excepté également les radicaux -C(R11)(R12)-CO-R10;

R2 représente un radical aminoalkylphényle;

R3 représente un radical -CO-R5;

et R4 et R5 représentent les mêmes radicaux que dans la formule générale (I);

- 10 peuvent être préparés par un procédé caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :
 - 1) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, d'une résine p-nitrophénylcarbonate de Wang avec un excès d'aminoalkylaniline de formule générale R2-NH2 dans laquelle le radical R2 a la même signification que dans la formule générale (I)d;
 - 2) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, de la résine isolée après l'étape 1) avec un isothiocyanate de formule générale R1-N=C=S dans laquelle le radical R1 a la même signification que dans la formule générale (I)d;
- 3) traitement, dans un solvant aprotique comme le dioxane ou le diméthylformamide, de la résine obtenue à l'étape 2) avec l'acide de formule générale (IV)

15

dans laquelle le radical R4 a la même signification que dans la formule générale (I)d;

- 4) couplage peptidique;
- 5) clivage de la résine dans des conditions acides;
- 6) traitement dans des conditions basiques du produit obtenu après l'étape 5).
- De préférence, pour le procédé ci-dessus, on utilisera pour avoir l'excès de l'étape 1) de l'ordre de 5 à 10 équivalents d'aminoalkylaniline. L'étape 1) s'effectuera de préférence à température ambiante. L'étape 3) s'effectue à une température supérieure à la température ambiante, par exemple à une température comprise entre 60 et 90 °C, en utilisant de l'ordre de 2 à 5 équivalents d'acide de formule générale (IV). Le couplage peptidique de l'étape 4) est effectué par exemple dans le DMF avec des agents de dicyclohexylcarbodiimide comme par exemple le diisopropylcarbodiimide (DIC), un mélange DIC/N-hydroxybenzotriazole (HOBt). l'hexafluorophosphate de benzotriazolyloxytris(diméthylamino)phosphonium (PyBOP), l'hexafluorophosphate de 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium (HBTU) tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium (TBTU) et des composés aminés. De préférence, les agents de couplage seront utilisés dans des proportions de 4 à 5 équivalents, tout comme les composés aminés, et la réaction aura lieu à une température de l'ordre de la température ambiante pendant une durée de l'ordre de 1 à 24 heures. Dans l'étape 5), les conditions acides peuvent par exemple être créées en utilisant un mélange dichlorométhane / acide trifluoroacétique à 50 %, lesdites conditions acides étant de préférence maintenues pendant une durée de l'ordre de 1 à 2 heures. Dans l'étape 6), les conditions basiques peuvent par exemple être créées en utilisant une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium ou par élution sur une cartouche d'alumine basique.

Selon une autre variante, les composés de formule générale (I)e

$$R2$$
 N
 $R1$
 $R3$
 $R4$
 $R1$

dans laquelle:

R1 représente les mêmes radicaux que dans la formule générale (I), excepté les radicaux du type -CH₂-A1-NH₂, dans lequel A1 représente un radical -(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_p-, aralkylène ou cycloalkylalkylène, n et p représentant des entiers de 1 à 6, et excepté également les radicaux -C(R11)(R12)-CO-R10;

R2 représente les mêmes radicaux que dans la formule générale (I);

R3 représente un radical -CO-R5;

R4 représente H;

R5 représente un radical -NH-CH₂-A1-NH₂, dans lequel A1 représente un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_p-, aralkylène ou cycloalkylalkylène, n et p représentant des entiers de 1 à 6, ou encore R5 représente le radical N(R6)(R7) répondant à la formule générale suivante :

dans laquelle:

15 R8 représente H;

Y représente N;

a représente 1 ou 2;

peuvent être préparés par un procédé caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

20

25

- 1) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, d'une résine p-nitrophénylcarbonate de Wang avec un large excès de diamine symétrique de formule générale R5-H;
- 2) couplage peptidique avec l'acide de formule générale (IV) sur la résine obtenue à l'étape 1)

$$Br$$
 $R4$
 OH
 OH
 OV

dans laquelle le radical R4 a la même signification que dans la formule générale (I)e;

- 3) réaction de l'amine primaire de formule générale R1-NH₂ avec l'isothiocyanate de formule générale R2-NCS dans un solvant tel que le diméthylformamide ou le dioxane, R1 et R2 ayant les mêmes significations que dans la formule générale (I)e;
- 4) addition de la thiourée obtenue à l'étape 3) à la résine obtenue à l'étape 2) et chauffage du mélange;
 - 5) clivage de la résine dans des conditions acides;
 - 6) traitement dans des conditions basiques du produit obtenu après l'étape 5).

De préférence, pour le procédé ci-dessus, on utilisera pour avoir le large excès de l'étape 1) de l'ordre de 10 à 20 équivalents de diamine R5-H. L'étape 1) s'effectuera de préférence à température ambiante. Le couplage peptidique de l'étape 2) est effectué dans le DMF avec un agent de couplage comme par exemple le mélange DIC/N-hydroxybenzotriazole (HOBt). La réaction de l'étape 3) s'effectue de préférence dans un solvant comme le diméthylformamide ou le dioxane. Lors de l'addition de l'étape 4), on utilisera de préférence de 2 à 5 équivalents de thiourée par équivalent de résine; de préférence encore, on chauffera à une température supérieure à la température ambiante, par exemple à une température de 40 à 100 °C (notamment à une température d'environ 80 °C) et pendant une durée de 2 à 24 heures. Dans l'étape 5), les conditions acides peuvent par exemple être créées en utilisant un mélange dichlorométhane / acide trifluoroacétique à 50 %, lesdites conditions acides étant de préférence maintenues pendant une durée de l'ordre de 1 à 2 heures. Dans l'étape 6), les conditions basiques peuvent par exemple être créées en utilisant une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium ou par élution sur une cartouche d'alumine basique.

Selon encore une autre variante, les composés de formule générale (I)f

$$R2$$
 N
 $R3$
 $R4$
 $R1$
 $R3$

dans laquelle:

R1 représente un radical -C(R11)(R12)-CO-R10;

R2, R3 et R4 représentent les mêmes radicaux que dans la formule générale (I);

R10 représente un radical amino(C₂-C₇)alkylamino, ((aminoalkyl)aryl)alkylamino, ((aminoalkyl)cycloalkyl)alkylamino, pipérazinyle, homopipérazinyle,

ou R10 représente le radical représenté ci-dessous :

$$N \longrightarrow O \longrightarrow N$$

R11 représente H;

20

R12 représente H ou un radical alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, propargyle, allyle, hydroxyalkyle, alkylthioalkyle, arylalkylalkoxyalkyle, arylalkylthioalkoxyalkyle;

peuvent être préparés par un procédé caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

- 1) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, d'une résine p-nitrophénylcarbonate de Wang avec un large excès de diamine symétrique de formule générale R10-H dans laquelle R10 a la même signification que dans la formule générale (I)f;
 - 2) couplage peptidique de la résine obtenue à l'étape 1) avec un acide aminé de formule générale HOOC-C(R11)(R12)-NH-Fmoc dans laquelle R11 et R12 ont la même signification que dans la formule générale (I)f;
 - 3) clivage du groupe Fmoc de la résine obtenue à l'étape 2);

- 4) réaction de la résine obtenue à l'étape 3) avec un isothiocyanate de formule générale R2-NCS dans laquelle R2 a la même signification que dans la formule générale (I)f;
- 5) clivage de la résine dans des conditions acides ;
- 6) traitement dans des conditions basiques du produit obtenu après l'étape 5).
- De préférence, pour le procédé ci-dessus, on utilisera pour avoir le large excès de l'étape 1) de l'ordre de 10 à 20 équivalents de diamine R10-H. L'étape 1) s'effectuera de préférence à température ambiante. Le couplage peptidique de l'étape 2) est effectué par exemple dans le DMF avec des agents de couplage comme par exemple le diisopropylcarbodiimide (DIC), dicyclohexylcarbodiimide (DCC). le un DIC/N-hydroxybenzotriazole (HOBt), l'hexafluorophosphate de mélange 10 benzotriazolyloxytris(diméthylamino)phosphonium (PyBOP), l'hexafluorophosphate de 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium (HBTU) ou le tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium (TBTU). La réaction de l'étape 2) s'effectue de préférence à température ambiante et pendant une durée de 1 à 24 heures. La déprotection de l'étape 3) peut être effectuée, par exemple, par un mélange 15 de DMF contenant 20% de pipéridine. L'étape 4) sera de préférence effectuée dans un solvant tel que le diméthylformamide ou le dichlorométhane, l'isothiocyanate étant de préférence ajouté en une proportion de 5 à 10 équivalents par équivalent de résine obtenue à l'étape 3). Dans l'étape 5), les conditions acides peuvent par exemple être créées en utilisant un mélange dichlorométhane / acide trifluoroacétique à 50 %, lesdites 20 conditions acides étant de préférence maintenues pendant une durée de l'ordre de 1 à 2 heures. Dans l'étape 6), les conditions basiques peuvent par exemple être créées en utilisant une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium ou par élution sur une cartouche d'alumine basique.
- L'invention a également pour objet, à titre de médicaments, les composés de formules générales (I) et (II) décrits précédemment ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Elle concerne aussi des compositions pharmaceutiques comprenant les dits composés ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et leur utilisation pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s).
 - En particulier, les composés de formules générales (I) et (II) décrits précédemment ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables pourront être utilisés pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies choisis parmi le groupe composé des états pathologiques ou des maladies qui suivent : l'acromégalie, les adénomes hypophysaires, la maladie de Cushing, les gonadotrophinomes et les

15

20

25

30

prolactinomes, les effets secondaires cataboliques des glucocorticoïdes, le diabète insulinodépendant, la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique, le syndrome X. le phénomène de Dawn, l'angiopathie, l'angioplastie, l'hyperthyroïdie, le gigantisme, les tumeurs gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde, le VIPome, l'insulinome, la nésidioblastose, l'hyperinsulinémie, le glucagonome, le gastrinome et le syndrome de Zollinger-Ellison, le GRFome ainsi que le saignement aigu des varices œsophagiennes, les ulcères, le reflux gastroœsophagien, le reflux gastroduodénal, la pancréatite, les fistules entérocutanées et pancréatiques mais aussi les diarrhées, les diarrhées réfractaires du syndrome d'immunodépression acquise, la diarrhée chronique sécrétoire, la diarrhée associée avec le syndrome de l'intestin irrité, les diarrhées induites par la chimiothérapie, les troubles liés au peptide libérateur de gastrine, les pathologies secondaires aux greffes intestinales, l'hypertension portale ainsi que les hémorragies des varices chez des malades avec cirrhose, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hémorragie de l'ulcère gastroduodénale, le saignement des vaisseaux greffés, la maladie de Crohn, les scléroses systémiques, le dumping syndrome, le syndrome du petit intestin, l'hypotension, la sclérodermie et le carcinome thyroïdien médullaire, les maladies liées à l'hyperprolifération cellulaire comme les cancers et plus particulièrement le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer thyroïdien ainsi que le cancer pancréatique et le cancer colorectal, les fibroses et plus particulièrement la fibrose du rein, la fibrose du foie, la fibrose du poumon, la fibrose de la peau, également la fibrose du système nerveux central ainsi que celle du nez et la fibrose induite par la chimiothérapie, et, dans d'autres domaines thérapeutiques, les céphalées y compris les céphalées associées aux tumeurs hypophysaires, les douleurs, les désordres inflammatoires comme l'arthrite, les accès de panique, la chimiothérapie, la cicatrisation des plaies, l'insuffisance rénale résultant d'un retard de croissance, l'hyperlipidémie, l'obésité et le retard de croissance lié à l'obésité, le retard de croissance utérin, la dysplasie du squelette, le syndrome de Noonan, le syndrome d'apnée du sommeil, la maladie de Graves, la maladie polykystique des ovaires, les pseudokystes pancréatiques et ascites, la leucémie, le méningiome, la cachexie cancéreuse, l'inhibition des H pylori, le psoriasis, le rejet chronique des allogreffes ainsi que la maladie d'Alzheimer et enfin l'ostéoporose.

De préférence, les composés de formules générales (I) et (II) décrits précédemment ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables pourront être utilisés pour la préparation d'un médicament destinés à traiter les états pathologiques ou les maladies choisis parmi le groupe composé des états pathologiques ou des maladies qui suivent : l'acromégalie, les adénomes hypophysaires ou les tumeurs gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde, et les saignements gastro-intestinaux.

15

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate, bromhydrate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthane sulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate, oxalate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Pharmaceutical salts", J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidine et la cire. Les suspensions comprendront en particulier les suspensions de microparticules à libération prolongée chargées en principe actif (notamment des microparticules en polylactide-co-glycolide ou PLGA - cf. par exemple les brevets US 3,773,919, EP 52 510 ou EP 58 481 ou la demande de brevet PCT WO 98/47489), lesquelles permettent l'administration d'une dose journalière déterminée sur une période de plusieurs jours à plusieurs semaines.

- Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.
- L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection intramusculaire, etc.

La dose d'administration envisagée pour médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

Ces composés peuvent être préparés selon les méthodes décrites ci-après.

10

15

PREPARATION DES COMPOSES DE L'INVENTION

I) Préparation d'α-bromocétones

PREMIERE METHODE

Cette méthode s'inspire des protocoles décrits dans les publications suivantes: Macholan, L.; Skursky, L. Chem. Listy 1955, 49, 1385-1388; Bestman, H.J.; Seng, F. Chem. Ber. 1963, 96, 465-469; Jones, R.G.; Kornfeld, E.C.; McLaughlin, K.C. J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 4526-4529; Nimgirawath, S.; Ritchie, E.; Taylor, W.C. Aust. J. Chem. 1973, 26, 183-193).

Un acide carboxylique est tout d'abord converti en un chlorure d'acide en utilisant du chlorure d'oxalyle ou de thionyle, ou en l'activant sous forme d'un anhydride à l'aide d'un chloroformiate d'alkyle (par exemple un chloroformiate d'isobutyle, cf. Krantz, A.; Copp, L.J. *Biochemistry* 1991, 30, 4678-4687; ou un chloroformiate d'éthyle, cf. Podlech, J.; Seebach, D. *Liebigs Ann.* 1995, 1217-1228) en présence d'une base (triéthylamine ou N-méthylmorpholine).

Le groupe carboxyle activé est ensuite transformé en diazocétone à l'aide de diazométhane en solution éthérée ou d'une solution commerciale de triméthylsilyldiazométhane (Aoyama, T.; Shiori, T. Chem. Pharm. Bull. 1981, 29, 3249-3255) dans un solvant aprotique comme le diéthyléther, le tétrahydrofuranne (THF) ou l'acétonitrile.

La bromation est ensuite effectuée en utilisant un agent bromant comme l'acide hydrobromique dans l'acide acétique, l'acide hydrobromique aqueux dans le diéthyléther ou le dichlorométhane.

10

15

Préparation 1

2-(4-bromo-3-oxobutyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione ($C_{12}H_{10}BrNO_3$, MM = 296,12) :

Du chlorure d'oxalyle (5,8 ml; 66,7 mmol) est ajouté à Pht-β-Ala-OH (9,96g; 44,5 mmol) dissous dans du dichlorométhane (120ml) et 3 gouttes de diméthylformamide (DMF). Le mélange est agité pendant 3 heures à température ambiante. Après élimination du solvant, le solide blanc est repris dans un mélange 1:1 de tétrahydrofuranne anhydre et d'acétonitrile (200 ml) puis 49 ml de solution de (triméthylsilyl)diazométhane 2M dans l'hexane (97,9 mmol) sont ajoutés goutte à goutte à 0 °C. Les solvants sont éliminés après une nuit sous agitation à 0 °C. Le solide jaune pâle est alors dissous dans du dichlorométhane (60 ml) et 12 ml d'acide hydrobromique acqueux (48%) sont ajoutés goutte à goutte à 0 °C. Le mélange est agité jusqu'à ce que la température remonte à 15 °C et 50 ml de solution saturée en bicarbonate de sodium sont ajoutés. La phase organique est lavée avec de la saumure puis séchée sur du sulfate de sodium. La cristallisation dans du diéthyléther permet d'obtenir un solide blanc (11,39 g; rendement = 86%).

RMN ¹H (DMSO D6, 100 MHz, δ): 7,83 (s, 4H); 4,36 (s, 2H, CH₂Br); 3,8 (t, 2H, J = 7,1 Hz, NCH₂); 2,98 (t, 2H, J = 6,9 Hz, CH₂CO).

Préparations 2-11

Les composés suivants ont été préparés de façon analogue à la procédure décrite dans la Préparation 1 :

Prép.	R3	Rendt. (%)	Prép.	R3	Rendt. (%)
2*		78	7		67
3*		60	8	CF ₃	51
4*	· · ·	10	9		38
5*		69	10		22
6*	₩.	41	11		67

^{*} Composés déjà décrits dans la littérature.

DEUXIEME METHODE

Le produit de départ est une arylméthylcétone ou une hétéroarylméthylcétone.

L'arylméthylcétone ou l'hétéroarylméthylcétone de départ est convertie en l'abromocétone correspondante en utilisant différents agents bromants :

- CuBr₂ (King, L.C.; Ostrum, G.K. J. Org. Chem. 1964, 29, 3459-3461) chauffé dans de l'acétate d'éthyle ou du dioxane;
- du N-bromosuccinimide dans CCl₄ ou de l'acétonitrile aqueux (Morton, H.E.; Leanna, M.R. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 4481-4484);
 - du brome dans de l'acide acétique glacial ou de l'acide sulfurique ;
 - du tribromure de phényltriméthylammonium (Sanchez, J. P.; Parcell, R. P. J. Heterocyclic Chem, 1988, 25, 469-474) à 20-80 °C dans un solvant aprotique comme le THF ou du tribromure de tétrabutylammonium (Kajigaeshi, S.; Kakinami, T.; Okamoto, T.; Fujisaki, S. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1987, 60, 1159-1160) dans un mélange dichlorométhane/méthanol à température ambiante;
- agent bromant sur un support polymère comme du perbromure sur une résine Amberlyst A-26, poly(perbromure d'hydrobromure de vinylpyridinium) (Frechet, J. M. J.; Farrall, M. J. J. Macromol. Sci. Chem. 1977, 507-514) dans un solvant protique comme le méthanol à environ 20-35 °C pendant environ 2-10 h.

Préparation 12

 $1-(1-benzofuran-2-yl)-2-bromo-1-\acute{e}thanone$ (C₁₀H₇BrO₂, MM = 239,06) :

A une solution de (benzofuran-2-yl)méthylcétone (2 g; 12,5 mmol) dans du méthanol (40 ml) est ajouté un polymère de perbromure d'hydrobromure de pyridine (8,75 g; 17,5 mmol; 1,4 équivalent). Le mélange résultant est agité à température ambiante pendant 7 heures et la réaction est arrêtée par filtration. Le méthanol est éliminé sous pression réduite et une addition supplémentaire de diéthyléther permet la cristallisation du produit attendu (3,6 g; rendement = 60%).

RMN ¹H (DMSO D6, 100 MHz, δ): 8,09 (s, 1H); 7,98 (d, 1H, J = 6,6 Hz); 7,75 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,58 (t, 1H, J = 8,4 Hz); 7,4 (t, 1H, J = 7 Hz); 4,83 (s, 2H, CH₂Br).

Préparations 8-12

Les composés suivants ont été préparés de façon analogue à la procédure décrite dans la Préparation 12 :

Prép.	R3	Durée de réaction (h)	Rendt. (%)
13*		8	78
14*		2	62
15*	Br s	10	56
16*	MeO OMe	2	53
17*		3	95
18	F .	8	27

^{*} Composé déjà décrit dans la littérature.

II) Synthèse de 2-arylimino-2,3-dihydrothiazoles via synthèse sur phase solide

Préparation de la résine p-nitrophénylcarbonate de Wang

15

Cette résine a été préparée à partir de résine de Wang, acquise auprès de Bachem ou Novabiochem avec une charge supérieure à 0,89 mmol/g, par une procédure générale bien décrite (cf. Bunin, B.A. The Combinatorial Index, Academic Press, 1998, p. 62-63; Dressman, B.A.; Spangle, L.A.; Kaldor, S.W. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 937-940; Hauske, J.R.; Dorff, P. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 1589-1592; Cao, J.; Cuny, G.D.; Hauske, J.R. Molecular Diversity 1998, 3, 173-179): de la N-méthylmorpholine ou de la pyridine comme base et du 4-nitrophénylchloroformiate sont successivement ajoutés à une résine de Wang pré-gonflée dans du dichlorométhane (DCM) ou du tétrahydrofuranne (THF) à température ambiante. Le mélange est agité pendant la nuit. La résine est alors lavée successivement avec du THF, du diéthyléther et du DCM puis séchée sous pression réduite à 50 °C pendant une nuit.

METHODE A

Préparation de diamines symétriques monoprotégées

Procédure générale: comme déjà décrit dans la littérature (Dixit, D.M.; Leznoff, C.C. J. C. S. Chem. Comm. 1977, 798-799; Dixit, D.M.; Leznoff, C.C. Israel J. Chem. 1978, 17, 248-252; Kaljuste K.; Unden, A. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 9211-9214; Munson, M.C.; Cook, A.W.; Josey, J.A.; Rao, C. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 7223-7226), une résine p-nitrophénylcarbonate de Wang est traitée avec un large excès de diamine symétrique (10-20 équivalents), dans un solvant aprotique comme le DCM ou le DMF, pour donner une résine diamine monoprotégée après agitation pendant la nuit.

20 Préparation de résines thiourées

Procédure générale: des isothiocyanates aromatiques et hétéroaromatiques (5-10 équivalents) sont ajoutés (Smith, J.; Liras, J.L.; Schneider, S.E.; Anslyn, E.V. J.

10

20

Org. Chem. 1996, 61, 8811-8818) à des diamines symétriques monoprotégées dans un solvant comme le DCM ou le DMF agité pendant la nuit à température ambiante. Lavée successivement avec du DMF et du DCM, la résine thiourée est isolée puis séchée sous pression réduite à 50 °C pendant une nuit.

Préparation 19

Résine de Wang carbamate de (phénylaminothioyl)éthyle

A une résine de Wang N-carbamate d'éthylène diamine (2 g; 1,72 mmol; 0,86 mmol/g) gonflée dans du DCM (50 ml) est ajouté du phénylisothiocyanate (1 ml; 8,5 mmol; 5 éq.). Après agitation une nuit à température ambiante, la résine est lavée successivement avec du DMF (5 x 20 ml) et du DCM (5 x 20 ml). La réussite du couplage est suivie à l'aide du test ninhydrine de Kaiser (Kaiser, E.; Colescott, R.L.; Bossinger, C.D.; Cook, P.I. *Anal. Biochem.* 1970, 34, 595-598). Une résine jaune pâle (1,79 g) est obtenue avec une charge de 0,648 mmol/g calculée à partir de l'analyse élémentaire du soufre.

15 Synthèse de 2-arylimino-2,3-dihydrothiazoles

Procédure générale: l'étape de cyclisation régiosélective (Korohoda, M.J.; Bojarska, A.B. *Polish J. Chem.* 1984, 58, 447-453; Ragab, F.A.; Hussein, M.M.; Hanna, M.M.; Hassan, G.S.; Kenawy, S.A. *Egypt. J. Pharm. Sci.* 1993, 34, 387-400; Hassan, H.Y.; El-Koussi, N.A.; Farghaly, Z.S. *Chem. Pharm. Bull.* 1998, 46, 863-866) a lieu dans des solvants aprotiques comme le dioxane ou le DMF à 80 °C pendant

20

2-3 heures entre la résine thiourée et l'α-bromocétone (2-5 équivalents). La résine est alors lavée successivement avec du DMF, du méthanol et du DCM puis séchée sous pression réduite. La résine 2-arylimino-2,3-dihydrothiazole est clivée dans des conditions acides (DCM/acide trifluoroacétique à 50%) pendant 1-2 heures puis rincée avec du DCM. Le solvant est évaporé et la base libre isolée après traitement dans des conditions basiques (solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium), extraction avec du DCM ou élution avec du méthanol dans une cartouche d'alumine basique (500 mg, Interchim).

Exemple 1

10 N-[3-(2-aminoéthyl)-4-(4-chlorophényl)-1,3-thiazol-2(3H)-ylidène]aniline (C₁₇H₁₆ClN₃S, MM = 329,86):

A la résine thiourée préparée ci-dessus (100 mg; 64,8 μmol; charge de 0,648 mmol/g) est ajoutée de la 2-bromo-4'-chloroacétophénone (30,2 mg; 129 μmol; 2 éq.) dissoute dans du DMF (1 ml). Le mélange est agité 2 heures à 80 °C. La résine est alors successivement lavée avec du DMF (3 x 2 ml), du méthanol (3 x 2 ml) et du DCM (3 x 2 ml). L'étape de libération, effectuée dans 1 ml de mélange DCM/acide trifluoroacétique à 50%, donne après une heure et demie d'agitation une huile qui est éluée avec du méthanol dans une cartouche d'alumine basique (500 mg, Interchim). La base libre est isolée de façon quantitative (21,3 mg) sous forme d'une huile jaune ayant une pureté mesurée par spectrophotométrie UV de 98% à 220 nm.

RMN ¹H (DMSO D6, 100 MHz) δ : 7,55 (s, 5H); 7,3 (d, 2H, J = 7,1 Hz); 6,99 (d, 2H, J = 7,1 Hz); 6.21 (s, 1H, H azole); 3,74 (t, 2H, J = 6,2 Hz, NCH₂); 3,32 (s large, 2H, NH₂); 2.72 (t, 2H, J = 6,2 Hz, NCH₂). SM/CL: m/z = 330 (M+H)⁺.

Une série de 2-arylimino-2,3-dihydrothiazoles a été synthétisée selon la méthode A à l'aide de notre système robotique (ACT MOS 496) :

Groupes R1:

$$n = 1-6$$

5 Groupes R2:

[CI, Br, F, I, OMe, OEt, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, Me, Et, iPr, nBu, tBu, NMe₂, NEt₂]

Groupes R3:

R4 représente H, alkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement situé sur le radical aryle;

5 dans laquelle i représente un entier de 1 à 3;

étant entendu que pour R4, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy.

-METHODE B

10 Préparation de résines de Wang carbamates à partir d'aminoalkylanilines

15

20

Procédure générale: comme déjà décrit (Hulme, C.; Peng, J.; Morton, G.; Salvino, J.M.; Herpin, T.; Labaudiniere, R. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 7227-7230), une résine de Wang p-nitrophénylcarbonate est traitée avec un excès d'aminoalkylaniline (5-10 éq.) dans du DCM ou du DMF et agitée à température ambiante durant une nuit. La résine est lavée successivement avec du DMF, du méthanol et du DCM puis séchée une nuit sous pression réduite à 50 °C.

Préparation 20

Résine de Wang carbamate de 4-aminophényléthyle

A une résine de Wang p-nitrophénylcarbonate (4,05 g; 3,47 mmol; charge de 0,857 mmol/g) pré-gonflée dans 50 ml de DMF anhydre est ajoutée une solution de 2-(4-aminophényl)éthylamine (2,48 g; 17,3 mmol; 5 éq.) dans 30 ml de DMF anhydre. Le mélange est agité à température ambiante durant une nuit et filtré. La résine est lavée successivement avec du DMF (10 x 30 ml), du méthanol (5 x 30 ml) et du DCM (5 x 30 ml). 3,7 g de résine jaune (charge de 0,8 mmol/g calculée à partir de l'analyse élémentaire de l'azote), donnant un test ninhydrine de Kaiser positif, sont isolés après séchage une nuit sous pression réduite à 50 °C.

Préparation de résines thiourées avec des isothiocyanates aliphatiques

Procédure générale : des isothiocyanates aliphatiques (5-10 équivalents) sont ajoutés à une résine aminoalkylaniline dans un solvant comme le DCM ou le DMF et agités à température ambiante durant une nuit. Lavée successivement avec du DMF et du DCM, la résine thiourée est isolée et séchée sous pression réduite à 50 °C pendant une nuit.

Préparation 21

Résine de Wang carbamate de 4-{[(phényléthylamino)carbothioyl]amino}-phényléthyle

10 ml de DMF anhydre et du phényléthylisothiocyanate (624 μl, 4 mmol, 10 éq.) sont ajoutés sous atmosphère d'argon à la résine précédemment décrite (0,5 g; 0,4 mmol; charge de 0,8 mmol/g). L'agitation durant une nuit à température ambiante donne un test ninhydrine de Kaiser négatif. La résine est alors successivement lavée avec du DMF (5 x 20 ml) et du DCM (5 x 20 ml). Un séchage sous pression réduite à 50 °C donne 488 mg de résine avec une charge de 0,629 mmol/g calculée à partir de l'analyse élémentaire du soufre.

Synthèse de 2-arylimino-2,3-dihydrothiazoles

Procédure générale: l'étape de cyclisation a lieu dans des solvants aprotiques comme le dioxane ou le DMF à 80 °C pendant 2 heures entre la résine thiourée et l'α-bromocétone (2-5 équivalents). La résine est alors successivement lavée avec du DMF, du méthanol et du DCM puis séchée sous pression réduite. La résine iminothiazole est clivée par traitement dans des conditions acides (DCM/acide trifluoroacétique à 50%) pendant 1-2 heures puis rincée avec du DCM. Le solvant est évaporé et la base libre isolée après extraction dans des conditions basiques (solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium), extraction avec du DCM ou élution avec du méthanol dans une cartouche d'alumine basique (500 mg, Interchim).

15

Exemple 2

4-(2-aminoéthyl)-N-[4-(4-chlorophényl)-3-phénéthyl-1,3-thiazol-2(3H)-ylidène]aniline $(C_{25}H_{24}ClN_3S, MM = 434,01)$:

100 mg (62,9 μmol, charge de 0,629 mmol/g) de résine thiourée et de la 2-bromo-4'-chloroacétophénone (30 mg; 125,8 μmol; 2 éq.) sont dissous dans 1 ml de DMF et chauffés à 80 °C pendant 2 heures. La résine est alors lavée successivement avec du DMF (5 x 1 ml), du méthanol (5 x 1 ml) et du DCM (5 x 1 ml). La résine est agitée dans 1 ml de mélange DCM/acide trifluoroacétique à 50% pendant une heure et demie à température ambiante. La résine est rincée avec du DCM (5 x 1 ml) et le filtrat évaporé sous pression réduite. Le résidu, dissous dans du méthanol, est élué dans une cartouche d'alumine basique (500 mg, Interchim) pour donner quantitativement (27,3 mg) le produit attendu sous forme d'un solide (pureté UV de 97% à 220 nm).

RMN ¹H (DMSO D6, 100 MHz) δ : 7,9 (s large, 2H, NH₂); 7,53 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,32-7,15 (m, 7H); 7,08-6,9 (m, 4H); 6,37 (s, 1H, H azole); 4,07 (m, 2H, NCH₂); 3,03 (m, 2H, NCH₂); 2,88 (m, 4H). SM/LC: m/z = 435 (M+H)⁺.

Une série de 2-arylimino-2,3-dihydrothiazoles a été synthétisée selon la méthode B avec notre système robotique (ACT MOS 496):

- Groupes R1

$$p = 0-15$$

$$q = 0-4$$

$$\{F, Cl, OMe, Me, Ph\}$$

$$\{H, Cl, Me\}$$

$$\{H, Me\}$$

- Groupes R3 et R4 comme ceux de la méthode A

15

20

METHODE C

Synthèse de 2-arylimino-1,3-thiazole-4(3H)-carboxamides

Procédure générale: une étape de cyclisation régiosélective à l'aide d'acide α-bromopyruvique (2-5 éq.) est effectuée à partir de la résine thiourée préparée dans la méthode A dans des solvants aprotiques comme le dioxane ou le DMF à 80 °C durant 2-3 heures. La résine est alors successivement lavée avec du DMF, du méthanol et du DCM puis séchée sous pression réduite. Le couplage peptidique (Knorr, R.; Trzeciak, A.; Bannwarth, W.; Gillessen, D. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 1927-1930) a lieu dans le DMF à température ambiante pendant 1-24 heures avec différents agents de couplage dicyclohexylcarbodiimide classiques (4-5)éq.) comme le (DCC), diisopropylcarbodiimide (DIC), un mélange DIC/N-hydroxybenzotriazole (HOBt), l'hexafluorophosphate de benzotriazolyloxytris(diméthylamino)phosphonium (PyBOP), l'hexafluorophosphate de 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium (HBTU) ou le tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium (TBTU) et des composés aminés (4-5 éq.). La résine 2-arylimino-1,3-thiazole-4(3H)carboxamide est clivée par traitement dans des conditions acides (DCM/acide trifluoroacétique à 50%) pendant 1-2 heures puis rinçage avec du DCM. Le solvant est évaporé et la base libre isolée après traitement dans des conditions basiques (solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium), extraction avec du DCM ou élution avec du méthanol dans une cartouche d'alumine basique (500 mg, Interchim).

Exemple 3

3-(4-aminobutyl)-N-benzhydryl-2-[(4-bromophényl)imino]-1,3-thiazole-4(3H)-carboxamide ($C_{27}H_{27}BrN_4OS$, MM = 535,51):

50 mg (27,5 μmol, charge de 0,55 mmol/g) de résine acide carboxylique est activée pendant 15 minutes avec 14,8 mg (0,11 mmol, 4 éq.) de N-hydroxybenzotriazole et 35,3 mg (0,11 mmol, 4 éq.) de TBTU dans 800 μl de DMF anhydre. 20,7 mg (0,11 mmol, 4 éq.) d'aminodiphénylméthane dissous dans 200 μl de DMF anhydre sont alors ajoutés et la résine est filtrée après agitation durant une nuit à température ambiante. Un lavage séquentiel avec du DMF (5 x 1 ml), du méthanol (5 x 1 ml) et du DCM (5 x 1 ml) donne une résine qui est traitée pendant une heure et demie dans des conditions acides (DCM/acide trifluoroacétique à 50 %). La résine est rincée avec du DCM (5 x 1 ml) et le filtrat évaporé sous pression réduite. Le résidu, repris dans du méthanol, est élué dans une cartouche d'alumine basique (500 mg, Interchim) pour donner un solide jaune pâle (8,2 mg; rendement de 55,7 %; pureté UV de 94 % à 220 nm).

RMN ¹H (DMSO D6, 100 MHz, δ): 9,6 (d; 1H; J = 8,6Hz; NH); 7,49 (d; 2H; J = 8,6 Hz); 7,35 (s; 10H); 6,92 (s; 1H; H azole); 6,91 (d; 2H; J = 8,5 Hz); 6,27 (d; 1H; J = 8,5 Hz; NHCH); 4,02 (m; 2H; NCH₂); 3,45 (m large; 2H+2H; NH₂ et NCH₂); 1,55-1,24 (m large; 4H). SM/CL: m/z = 535 (M+H).

Une série de 2-arylimino-1,3-thiazole-4(3H)-carboxamides a été synthétisée selon la méthode C à l'aide de notre système robotique (ACT MOS 496):

- Groupes R1 et R2 déjà décrits dans la méthode A;
- -R3 = -CO-R5;
- -R4 = H;

20

- Groupes R5

:

[H, OMe]

....

METHODE D

Synthèse de 2-arylimino-1,3-thiazole-4(3H)-carboxamides

Procédure générale: une étape de cyclisation régiosélective à l'aide d'acide α -bromopyruvique (2-5 éq.) est effectuée à partir de la résine thiourée préparée dans la méthode B dans des solvants aprotiques comme le dioxane ou le DMF à 80 °C durant

WO 01/07424 PCT/FR00/02095 - 80 -

5

10

15

2-3 heures. La résine est alors successivement lavée avec du DMF, du méthanol et du DCM puis séchée sous pression réduite. Le couplage peptidique (Knorr, R.; Trzeciak, A.; Bannwarth, W.; Gillessen, D. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 1927-1930) a lieu dans le DMF à température ambiante pendant 1-24 heures avec différents agents de couplage (4-5 comme le dicyclohexylcarbodiimide classiques éq.) diisopropylcarbodiimide (DIC), un mélange DIC/N-hydroxybenzotriazole (HOBt), l'hexafluorophosphate de benzotriazolyloxytris(diméthylamino)phosphonium (PyBOP), l'hexafluorophosphate 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium de (HBTU) ou le tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium (TBTU) et des composés aminés (4-5 éq.). La résine 2-arylimino-1,3-thiazole-4(3H)carboxamide est clivée par traitement dans des conditions acides (DCM/acide trifluoroacétique à 50%) pendant 1-2 heures puis rincage avec du DCM. Le solvant est évaporé et la base libre isolée après traitement dans des conditions basiques (solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium) suivi d'une extraction avec du DCM ou élution avec du méthanol dans une cartouche d'alumine basique (500 mg, Interchim).

10

15

20

Exemple 4

(2Z)-2-{[4-(2-aminoéthyl)phényl]imino}-N-(4-chlorobenzyl)-3-(2-phényléthyl)-2,3-dihydro-1,3-thiazole-4-carboxamide ($C_{27}H_{27}CIN_4OS$, MM = 491,05):

A 200 mg (190 µmol, charge de 0,946 mmol/g) de résine aminée (voir préparation 20) est ajouté du phényléthylisothiocyanate (310 mg; 1,9 mmol; 10 éq.) dans 3 ml de diméthylformamide. L'agitation durant une nuit à température ambiante donne un test ninhydrine de Kaiser négatif. La résine est alors successivement lavée avec du DMF (5 x 3 ml) et du DCM (5 x 3 ml) puis séchée sous vide pendant une heure avant d'ajouter l'acide bromopyruvique (63,4 mg; 380 µmol; 2 éq.) préalablement dilué dans 3 ml de diméthylformamide. Le mélange est agitée pendant 2,5 heures à 80°C. Filtrer et laver la résine au DMF (5 x 3 ml), méthanol (3 x 3 ml) puis DCM (5 x 3 ml). La résine acide carboxylique est préactivée pendant 1 heure avec 244 mg (0,76 mmol; 4 éq.) de TBTU dilué dans 2 ml de DMF anhydre. 110 mg (0,76 mmol; 4 éq.) de 4chlorobenzylamine dissous dans 1 ml de DMF anhydre sont alors ajoutés et la résine est filtrée après une nuit d'agitation à température ambiante. Un lavage séquentiel avec du DMF (5 x 3 ml), du méthanol (3 x 3 ml) et du DCM (3 x 3 ml) donne une résine qui est traitée pendant une heure et demie dans des conditions acides (DCM/acide trifluoroacétique à 50 %). La résine est rincée avec du DCM (5 x 1 ml) et le filtrat évaporé sous pression réduite. Le résidu, repris dans du DCM, est neutralisé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium pour donner après évaporation un solide (38,2 mg; rendement de 41%; pureté UV de 90% à 210 nm).

RMN ¹H (DMSO D6, 400 MHz, δ): 9,1 (m, 1H); 7,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,33 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,25 (q, 2H, J = 6,8 Hz); 7,19 (q, 1H, J = 7,2 Hz); 7,11 (m, 4H); 6,8 (d, 2H, J = 8 Hz); 6,75 (s, 1H, H azole); 4,34 (d, 2H, J = 6 Hz); 4,27 (t, 2H, J = 6,8 Hz); 3,14 (m, 1H); 2,89 (t, 2H, J = 6,8 Hz); 2,73 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 2,62 (m, 2H). SM/CL: m/z = 491,24 (M+H)⁺.

Une série de 2-arylimino-1,3-thiazole-4(3H)-carboxamides a été synthétisée selon la méthode D à l'aide de notre système robotique (ACT MOS 496):

- Groupes R1 et R2 déjà décrits dans la méthode B
- R3 = -CO-R5
- R4 = H
- Groupes R5 déjà décrits dans la méthode C.

METHODE E

10

15

Préparation de résine diamine monoprotégée fonctionnalisée avec l'acide αbromopyruvique

Procédure générale : la résine diamine primaire ou secondaire symétrique monoprotégée (dont la préparation est déjà décrite dans la méthode A) est fonctionnalisée par couplage peptidique avec l'acide α-bromopyruvique (10 éq.), le DIC (10 éq.) et l'HOBt (10 éq.) dans un solvant tel que le DMF à température ambiante. La résine est successivement lavée au DMF puis au DCM après 2 à 24 heures d'agitation avant d'être séchée sous vide. Le test ninhydrine de Kaiser négatif indique une fonctionnalisation complète.

Préparation 22

Résine de Wang N-carbamate de 2-[(3-bromo-2-oxopropanoyl)amino]éthyle

L'HOBt (0,93 g, 6,88 mmol) et l'acide α-bromopyruvique (1,18 g, 6,88 mmol) sont dissous dans 28 ml de DMF (0,5 M). Le DIC (1,07 ml; 6,88 mmol) est ensuite additionné à la seringue pour activer l'acide. Le mélange est agité mélange environ 15

15

minutes à température ambiante avant de l'ajouter à la résine de Wang N-carbamate d'éthylène diamine (0,8 g; 0,688 mmol; taux de charge de 0,86 mmol/g). Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le test ninhydrine de Kaiser étant négatif, la résine est filtrée et lavée successivement au DMF (5 x 20 ml) puis au DCM (5 x 20 ml) avant d'être séchée sous vide. Une résine ocre (0,812 g) est obtenue avec un taux de charge de 0,525 mmol/g calculé à partir de l'analyse élémentaire du brome.

Synthèse de 2-arylimino-1,3-thiazole-4(3H)-carboxamides

Procédure générale: la formation de la thiourée s'effectue dans un solvant tel que le DMF ou le dioxane en mélangeant une quantité équimolaire d'amine primaire et d'isothiocyanate aromatique ou hétéroaromatique. Après 2 à 24 heures d'agitation à température ambiante, la thiourée (2 à 5 éq.) est additionnée à la résine fonctionnalisée puis chauffée à 80°C pendant 2 à 4 heures. La résine 2-arylimino-1,3-thiazole-4(3H)-carboxamide est clivée par traitement dans des conditions acides (DCM/acide trifluoroacétique à 50%) pendant 1-2 heures puis rinçage avec du DCM. Le solvant est évaporé et la base libre isolée après traitement dans des conditions basiques (solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium), extraction avec du DCM ou élution avec du méthanol dans une cartouche d'alumine basique (500 mg, Interchim).

Exemple 5

(2Z)-N-(2-aminoéthyl)-3-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-2-(phénylimino)-2,3-dihydro-1,3-thiazole-4-carboxamide $(C_{22}H_{26}N_4O_3S, MM=426,54):$

18 μl (105 μmol; 2 éq.) de β-(3,4-diméthoxyphényl)éthylamine et 12,6 μl (105 μmol; 2 éq.) de phénylisothiocyanate sont agités dans 1 ml de DMF pendant 18 heures. La thiourée est ajoutée à 100 mg (52,5 μmol; taux de charge de 0,525 mmol/g) de résine (préparation 22) et le mélange chauffé à 80°C pendant 3 heures. La résine est alors filtrée puis lavée successivement avec du DMF (5 x 1 ml), du méthanol (5 x 1 ml) puis du DCM (5 x 1 ml). Sécher la résine sous vide avant d'ajouter 1 ml de mélange DCM/TFA 50%. On agite 1,5 heures à température ambiante, filtre et rince la résine au DCM. Le résidu récupéré après évaporation est ensuite élué avec du méthanol dans une cartouche d'alumine basique pour isoler 22,2 mg (rendement quantitatif; pureté UV de 93,4% à 230 nm) de solide marron correspondant à l'amine libre.

RMN ¹H (DMSO D6, 100 MHz, δ): 8,42 (m, 1H, NH); 7,32 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 7,08-6,63 (m, 6H); 5,76 (s, 1H, H azole); 4,31 (t, 2H, J = 6,6 Hz); 3,72 (s, 6H, OCH₃); 3,32 (s large, 2H); 3,17 (m, 2H); 2,89 (m, 2H); 2,62 (m, 2H). SM/CL: m/z = 427,17 (M+H)⁺.

Une série de 2-arylimino-1,3-thiazole-4(3H)-carboxamides a été synthétisée selon la méthode E à l'aide de notre système robotique (ACT MOS 496):

- Groupes R1:

- Groupes R2 déjà décrits dans la méthode A
- R3 = -CO-R5
- R4 = H
- Groupes R5:

$$\begin{array}{c}
N \\
N \\
N
\end{array}$$

$$N \\
N \\
N$$

$$N \\
N \\
N$$

15

METHODE F

Préparation des résines diamines monoprotégées fonctionnalisées avec des acides aminés N-protégés (Fmoc)

Procédure générale: le couplage peptidique des résines diamines monoprotégées avec des acides aminés N-Fmoc (4 à 10 éq.) commercialement disponibles (Bunin, B.A. *The Combinatorial Index*, Academic Press, 1998, p. 77-82) s'effectue dans le DMF à température ambiante pendant 1 à 24 heures avec différents agents de couplage classiques (4 à 10 éq.) tels que le dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le diisopropylcarbodiimide (DIC), un mélange DIC/N-hydroxybenzotriazole (HOBt), l'hexafluorophosphate de benzotriazolyloxytris(diméthylamino)phosphonium (PyBOP), l'hexafluorophosphate de 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium (HBTU) ou le tétrafluoroborate de 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium (TBTU). La résine est ensuite successivement lavée avec du DMF et du DCM. La séquence de couplage peut être répétée (1 à 2 fois) jusqu'à ce que le test ninhydrine de Kaiser soit négatif.

Préparation 23

Résine de Wang N-carbamate de 4-[({[(9H-fluoren-9-ylméthoxy)carbonyl]amino}acétyl)amino]butyle

L'acide Fmoc-Gly-OH (2,36 g, 7,94 mmol) est activé avec de l'HOBt (1,07 g, 7,94 mmol) et du DIC (1,25 ml, 7,94 mmol) dans 22 ml de DMF pendant 5 minutes avant

20

d'additionner le mélange à la résine de Wang N-carbamate de butylamine (1 g, taux de charge de 0,794 mmol/g) prégonflée dans 10 ml de DMF. Après 18 heures d'agitation à température ambiante, la résine est lavée successivement au DMF (5 x 20 ml) puis au DCM (5 x 20 ml) avant d'être séchée sous vide. 1,27 g de résine jaune pale est ainsi obtenu présentant un test ninhydrine de Kaiser négatif.

Préparation des résines thiourées

Procédure générale: une résine décrite ci-dessus est déprotégée avec un mélange DMF/pipéridine à 20%. Après une heure d'agitation à température ambiante, la résine est filtrée et lavée successivement au DMF puis au DCM. La séquence de déprotection/lavage est répétée une seconde fois et la résine est séchée sous vide. Cette dernière est prégonflée dans un solvant tel que le DMF ou le DCM puis un isothiocyanate aromatique ou hétéroaromatique (5 à 10 éq.) est ajouté. Le mélange est agité 2 à 24 heures à température ambiante avant de filtrer et laver la résine successivement au DMF puis au DCM. La résine est alors séchée sous vide et un test ninhydrine de Kaiser négatif confirme que la réaction de substitution est complète.

Préparation 24

15 Résine de Wang N-carbamate de 4-[({[(1-naphthylamino)carbothioyl]amino}acétyl)amino]butyle

1,27 g de résine ci-dessus (voir préparation 23) sont déprotégés avec 14 ml de DMF/pipéridine à 20%. Le mélange est agité une heure à température ambiante. La résine est alors filtrée puis lavée au DMF (5 x 30 ml) puis au DCM (5 x 30 ml). La séquence de déprotection/lavage est répétée une fois avant de sécher sous vide la résine. 0,781 g de résine jaune pale a ainsi été obtenue avec un taux de charge de 0,758 mmol/g

15

calculé d'après l'analyse élémentaire du soufre. A 0,3 g (0,22 mmol) de cette résine thiourée sont additionnés 416 mg (2,2 mmol, 10 éq.) de 1-naphthylisothiocyanate dilués dans 6 ml de DMF. Le mélange est agité 18 heures à température ambiante. La résine est filtrée puis lavée successivement au DMF (5 x 20 ml) puis au DCM (5 x 20 ml). 310 mg de résine jaune pale sont isolés après séchage sous vide avec un taux de charge de 0,66 mmol/g calculé d'après l'analyse élémentaire de l'azote.

Synthèse de 2-arylimino-2,3-dihydrothiazoles

Procédure générale: l'étape de cyclisation régiosélective s'effectue dans des solvants aprotiques comme le dioxane, le DMF ou la N-méthylpyrrolidinone à 80 °C pendant 2 à 3 heures entre la résine thiourée et l'α-bromocétone (2 à 5 éq.). La résine est alors lavée successivement avec du DMF, du méthanol et du DCM puis séchée sous pression réduite. La résine 2-arylimino-2,3-dihydrothiazole est clivée dans des conditions acides (DCM/acide trifluoroacétique à 50%) pendant 1 à 2 heures puis rincée avec du DCM. Le solvant est évaporé et la base libre isolée après traitement dans des conditions basiques (solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium) suivi d'une extraction avec du DCM ou élution avec du méthanol dans une cartouche d'alumine basique (500 mg, Interchim).

Exemple 6

 $N-(4-aminobutyl)-2-((2Z)-4-(4-chlorophényl)-2-(1-naphthylimino)-1,3-thiazol-3(2H)-yl)acétamide $$(C_{25}H_{25}ClN_4OS, MM = 465,02):$

such a colorana.

$$\begin{array}{c|c}
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\$$

80 mg (52,8 µmol, taux de charge de 0,66 mmol/g) de résine thiourée (préparation 24) et 25,1 mg (105,6 mmol, 2 éq.) de 2-bromo-4'-chloroacétophénone sont dilués dans 1 ml de DMF. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 2 heures. La résine est filtrée puis lavée avec du DMF (5 x 1 ml), du méthanol (5 x 1 ml) puis du DCM (5 x 1 ml) avant d'être séchée sous vide. On ajoute 1 ml de mélange DCM/TFA 50% et on agite pendant 1,5 heures. La résine est filtrée et rincée au DCM. Le filtrat est évaporé puis redilué dans du méthanol pour élution sur alumine basique. 20,6 mg (rendement de 84%; pureté UV de 94,2 % à 220 nm) de solide jaune sont ainsi isolés après évaporation correspondant à la base libre.

10 RMN ¹H (DMSO D6, 100 MHz, δ): 8,36 (t, 1H, J = 4,7 Hz, NH); 8,12 (dd, 1H, J = 2,1 et 7,3 Hz); 7,87 (dd, 1H, J = 2,7 et 6,3 Hz); 7,63-7,34 (m, 8H); 7,13 (dd, 1H, J = 1,6 et 6,7 Hz); 6,33 (s, 1H, H azole); 4,44 (s large, 2H); 3,14 (m, 2H); 2,7 (m, 2H); 1,5 (m, 4H). SM/CL: m/z = 465,21 (M+H)⁺.

Une série de 2-arylimino-2,3-dihydrothiazoles a été synthétisée selon la méthode F à l'aide de notre système robotique (ACT MOS 496):

- R1 = -C(R11R12)-CO-R10
- Groupes R2, R3 et R4 déjà décrits dans la méthode A
- Groupes R10:

$$N \leftarrow N$$
 $N \leftarrow N$
 $N \leftarrow$

- R11 = H
- Groupes R12:

EXEMPLES

10

Ci-après sont repris dans des tableaux des exemples obtenus selon les méthodes A, B, C, D, E et F décrites ci-dessus. Ces exemples sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

Les composés obtenus ont été caractérisés grâce à leur temps de rétention (tr) et à la spectrométrie de masse (M+H)⁺.

Les chromatogrammes sont obtenus à partir d'un appareil de chromatographie liquide haute performance (Hewlett-Packard 1100) équipé d'un détecteur UV à balayage. Les conditions suivantes ont été employées pour les mesures des temps de rétention par chromatographie liquide haute performance, sachant que la longueur d'onde d'extraction de chacun des chromatogrammes est de 220 nm:

t (min.)	A (%)	B (%)
	00	10
	90	10
6	15	85
	1.5	0.5
1 8	15	85

Eluant A: eau + 0,02% d'acide trifluoroacétique; éluant B: acétonitrile.

Débit: 1 ml/min; volume injecté: 5 μl; température: 40 °C. Colonne: Uptisphère 3μm ODS, 50 x 4,6 mm i.d. (Interchim)

Les spectres de masse sont obtenus à partir d'un spectromètre de masse simple quadripôle équipé d'une source électrospray (Micromass, Platforme II).

	NH ₂						
	R2-N R3						
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺		
7		> *	91,2	3,09	304,2		
8			93,1	3,38	338,2		
9			94	3,56	352,2		
10			93,3	3,42	338,2		
11		F .	96,6	3,25	342,2		
12		N ₂	96,4	3,46	365,2		
13			91,9	3,86	393,2		
14		c _I	96,4	3,44	358,2		
15			95,6	3,34	382,2		
16		Br s	94,5	3,7	408		
17			54,43	2,9	305,2		

	NH ₂						
	R2-N R3						
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺		
18		·	50,4	3,14	339,2		
19			48,9	3,38	535,2		
20			39,3	3,26	339,2		
21		F .	49,5	3,06	343,2		
22		N ₂	42,3	3,29	366,2		
23			43,4	3,7	394,3		
24			56,7	3,16	359,2		
25			- 45,3	3,09	383,2		
26		Br	45,7	3,3	409		
27			96,8	3,41	332,3		
28			92,8	3,7	366,3		

		NH ₂			
	R2-N N	-R3			
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
29			90,6	3,84	380,3
30			93,7	3,76	366,3
31		F.	94,4	3,63	370,2
32		N3.	89,1	3,82	393,2
33			90,1	4,12	410,2
34		c.	96,7	3,83	386,2
35			95,8	3,67	410,2
36		Br	93,4	4,17	436,1
37	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	> -	88,4	3,64	329,25
38	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	<u> </u>	91,8	4,03	363,2
39			88,6	4,15	377,2

	NH ₂						
i i	R2-N R3						
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺		
40	2		94,1	4,22	363,2		
41	2	F	95,2	4,1	376,2		
42	, z	27	92,8	4,35	390,2		
43			94,1	4,54	418,2		
44		ci	95	4,34	383,1		
45			95,1	4,06	407,2		
46		Br S	93	4,7	433,1		
47		\\ \tag{*}	96,4	3,32	332,3		
48			92,9	3,62	366,3		
49			95,6	3,76	380,3		
50			95,6	3,64	366,33		

.

	NH ₂						
	R2 N R3						
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺		
51		F.	96	3,51	370,2		
52		N ₂ .	87	3,69	390,2		
53			80,9	4,04	421,3		
54		·	97,1	3,7	436,1		
55			94,6	3,59	410,2		
56		Br	95,6	3,92	436,1		
57	CI	\	82,1	3,66	368,2		
58	CI		90,7	3,94	402,2		
59	CI		85,5	4,06	416,2		
60	CI		94,4	4,09	402,2		
61	CI	F	95,1	3,99	406,2		

	NH ₂						
	R2 N N R3						
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺		
62	CI CI	N ₃ .	93,6	4,21	429,2		
63	CI		93,6	4,39	457,2		
64	CI	cı	96	4,22	422,1		
65	CI		91,6	3,96	446,2		
66	CI	Br S	94,5	4,65	472		
67		\	97	3,07	348,2		
68			93,6	3,36	382,2		
69			93,4	⁻3,54	396,2		
70			94,7	3,41	382,1		
71		F .	96,3	3,24	386,2		
72		N ₂ .	94,5	3,44	409,1		

	NH ₂						
	R2-N R3						
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺		
73			93,4	3,83	437,2		
74		C _C	95,4	3,41	402,1		
75			95,7	3,32	426,2		
76		Br s	92,4	3,64	452,2		
77		*	98,1	3,66	324,2		
78			91,2	3,98	388,2		
79			81,9	4,09	402,2		
80			96,1	4,12	388,2		
81			96,1	4,03	392,2		
82		, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	94,2	4,24	415,2		
83			93,3	4,39	443,3		

R2 N R3					
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
84		CI	96,3	4,28	408,1
85			94,2	4.0	432,2
86		Br	95,6	4,7	458,1

			NH ₂				
	R2 N R3						
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺		
87			97	3,35	338,2		
88			94	3,51	352,3		
89			94	3,58	352,3		
90			97	3,42	356,2		
91		F F O	86	4,01	422,2		
92			96	3,99	407,3		
93		H	7	3,65	391,3		
94			92	4,11	378,2		
95			95	3,43	435,2		
96		Br S	97	3,91	422,1		
97			43	3,19	339,2		

			NH ₂				
	R2 N R3						
Ex.	· R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺		
98			32	3,33	353,2		
99			39	3,45	353,2		
100		F.	39	3,28	357,2		
101		F F O	42	3,8	423,2		
102			41	3,89	408,2		
103		Tz.	14	3,43	392,2		
104			39	3,62	379,2		
105			28	3,2	436,2		
106		Br	35	3,56	423,1		
107			95	4,65	464,1		
108			89	4,64	478,2		

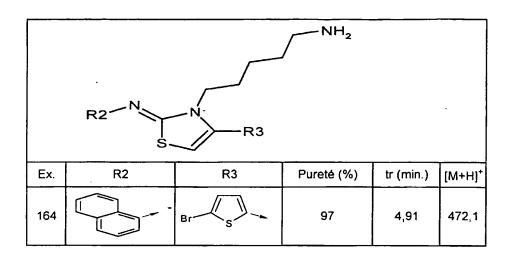
NH ₂									
·	R2 N R3								
Ex.	R2	R3	Puretė (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
109			82	4,88	478,1				
110		F.	92	4,76	482,1				
111		F F O	90	5,41	548,1				
112			86	5,13	533,2				
113		TZ I	9	4,5	517,1				
114			95	5,49	504,1				
115			80	4,4	561,1				
116		Br S	89	5,4	548.0				
117	· F		96	4,85	422,2				
118	· F	·	91	4,86	436,2				
119	· F O F		88	5,08	436,2				

NH ₂									
	R2-N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
120	· F	F	95	4,96	440,2				
121	. F. F.	F F O	81	5,56	506,2				
122	, F		83	5,34	491,2				
123	. " " " " " " " " " " " " " " " " " " "	THE CONTRACTOR OF THE CONTRACT	3	4,7	475,3				
124	٩ ٠ ٠ ٠ ٠ ٠		91	5,59	462,2				
125			92	4,61	519,2				
126	O F	Br s	92	5,52	506,1				
127			98	3,63	366,3				
128		·	97	3,76	380,3				
129			98	3,82	380,3				
130		F	98	3,67	384,2				

			√NH₂						
	R2 N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
131		F F O	97	4,16	450,2				
132			96	4,2	435,3				
133		ZI	21	3,9	419,3				
134			88	4,28	406,2				
135			97	3,68	463,3				
136		Br s	82	4,09	450,1				
137	H ₂ N S		93	3,44	417,2				
138	H ₃ N S		94	3,5	431,2				
139	H ₂ N S		95	3,71	431,2				
140	H ₂ N ^{-S}	F.	95	3,58	435,2				
141	H ₂ N S		94	4,27	501,2				

	√NH ₂								
	R2 N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
142	H ₂ N S		93	4,05	486,6				
143	H ₂ N 5		94	4,28	457,2				
144	H,N S		92	3,39	514,2				
145	H,N - 5	Br S	85	4,16	501,1				
146			97	3,36	382,2				
147			94	3,53	396,2				
148			97	3,6	396,2				
149		F .	97	3,43	400,2				
150		F F O	97	3,95	466,2				
151			95	4,01	451,3				
152			15	3,57	435,2				

	NH ₂								
	R2 N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
153			94	4.0	422,2				
154			95	3,45	479,3				
155		Br	95	3,84	466,1				
156			96	4,11	388,2				
157			90	4,14	402,2				
158			96	4,31	402,2				
159		F .	96	4,21	406,2				
160		F. C	97	4,83	472,3				
161			95	4,57	457,3				
162			96	5,12	428,2				
163			88	4,01	485,3				



	NH2								
	R2 N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
165		>-	93	3,52	332,3				
166			99	3,76	370,3				
167		N .	97	3,9	393,3				
168		F F O	98	4,25	436,2				
169		CI ZO2	98	4,14	431,2				
170		E E	99	4,79	488,2				
171			98	3,74	410,2				
172			98	4,28	410,3				
173			98	4,38	392,2				
174		CI	98	4,73	456,2				
175		>-	98	4,06	374,3				

	NH ₂								
	R2 N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
176			98	4,37	412,3				
177		N ₃	97	4,46	435,3				
178		F F O	98	4,8	478,3				
179		CI NO ₂	99	4,78	473,3				
180		F F	94	5,43	530,3				
181			97	4,27	452,3				
182			85	4,73	452,4				
183			98	5,07	434,3				
184	· ·	CI	93	5,33	498,3				
185		>	98	4,61	458,2				
186			97	5,23	496,1				

	NH ₂								
	R2 N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
187		N ₃ .	96	5,34	519,1				
188		F F O	97	5,72	562,1				
189		CI ZO	98	5,57	557,1				
190		L L L	96	6,16	614,1				
191			96	4,97	536,1				
192			85	5,67	536,2				
193			96	5,86	518,1				
194		CI	97	6,32	582,1				
195	NC	*	96	4,16	357,3				
196	NC		98	4,74	395,2				
197	NC	N ₃	97	4,86	418,2				

The second secon

 -	NH₂							
	R2 N R3							
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[W+H]+			
198	NC	F F O	98	5,26	461,2			
199	NC	CI NO ₂	98	5,12	456,2			
200	No.	L L L	97	5,72	513,2			
201	NC NC		96	4,51	435,2			
202	NG C		98	5,18	435,3			
203	NC		95	5,37	417,2			
204	NC	CI	95	5,84	481,2			
205			96	3,63	350,3			
206	·	·	98	3,95	388,2			
207	F .	N ₃	95	4,07	411,2			
208	F	F F O	98	4,44	454,2			

	NH₂								
	R2 N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
209	F	CI NO2	97	4,38	449,2				
210	F.	F F F	89	5,03	506,2				
211	F.		96	3,87	428,2				
212	F.		97	4,4	428,3				
213	F .		96	4,63	410,2				
214	F .	ū	96	4,96	474,2				
215	CI NO2		94	5,38	411,2				
216	CI NO ₂		98	5,63	449,2				
217		N ₃	96	5,77	472,2				
218	CI NO ₂	FFO	98	6,04	515,2				
219		CI NO,	98	5,74	510,1				

	NH ₂								
	R2 N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
220		" " " " " " " " " " " " " " " " " " "	91	6,29	567,2				
221			98	5,53	489,2				
222	CI ZO		96	6,38	489,3				
223			97	6.0	471,2				
224		CI	98	6,49	535,1				
225	c _i		98	3,99	426,3				
226			98	4,34	464,2				
227	G	N	96	4,43	487,3				
228	CI	F F O	97	4,78	530,2				
229	c ₁	CI ZO ₂	98	4,76	525,2				
230	Ci .	L L L L L L L L L L L L L L L L L L L	96	5,36	582,2				

	NH ₂								
	R2 N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
231	CI		95	4,23	504,3				
232	CI		97	4,7	504,3				
233	0		98	4,99	486,2				
234		C S	97	5,3	550,2				
235	H ₂ N S	*	96	3,44	411,2				
236	H ₂ N S		95	3,94	449,2				
237	H ₂ N S	N ₃ .	96	4,11	472,3				
238	H ₂ N S	F F O	95	4,52	515,2				
239	H,N	CI	95	4,39	510,2				
240	H ₂ N	" " " " " " " " " " " " " " " " " " "	94	5,01	567,2				
241	H,N		96	3,74	489,2				

R2 N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
242	H ₂ N 0		96	4,41	489,3			
243	O S S S S S S S S S S S S S S S S S S S		96	4,56	471,2			
244	H ₂ N 0	CI	97	5,01	535,2			

Γ									
	NH ₂								
	_N								
	R2 R3								
	S~			ı	1				
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
245		>	98,1	3,2	290,2				
246			96,9	3,78	324,2				
247		NO ₂	69,3	3,88	355,2				
248		NC C	99,3	3,79	335,2				
249			99,4	3,86	324,2				
250		N ₃	98	3,97	351,2				
251		Br .	98,7	4,14	388,1				
252			93,5	4,24	379,3				
253		FFF	82,4	5,16	446,2				
254			98,8	3,7	368,2				
255			98,5	3,9	332,3				

		NI		<u> </u>					
	R2 N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
256		·	92,3	4,4	366,3				
257		NO ₂	82,3	4,55	397,2				
258		NC C	98,4	4,48	377,3				
259			97,3	4,49	366,3				
260		N ₃	95,4	4,59	393,3				
261		Br	98,7	4,77	430,2				
262			90,9	4,76	421,3				
263		F F F	98,7	5,72	488,2				
264			97,7	4,33	410,3				
265	H ₂ N S	>	98,5	3,42	369,2				
266	H ₁ N S		94,9	3,91	403,2				

r—NH₂										
	R2 N R3									
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
267	H ₃ N S	NOz	98,1	3,81	434,2					
268	H ₂ N S	NC	97,9	3,78	414,1					
269	H ₂ N S		98,1	4,06	403,2					
270	H ₂ N S	N ₃	96,2	4,14	430,2					
271	H ₂ N S	Br ·	98,3	4,28	467,1					
272	H ₂ N S		96,8	4,5	458,2					
273	H,N S	FFFF	98,3	4,92	525,2					
274	H ₂ N S		97,1	3,84	447,2					
275	CI .	>-	96,5	4,28	354,2					
276	CI .		93,3	5,02	388,2					
277	CI	NO ₂	68,7	4,96	419,2					

	NH₂									
	R2 N R3									
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]					
278	CI	NC NC	97,8	4,86	399,2					
279	CI		96	5,13	388,2					
280	CI	N ₃	96,9	5,18	415,2					
281	CI	Br	98,6	5,31	452,1					
282	CI		89,5	5,54	443,2					
283	CI O	FFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFF	65,5	5,89	510,2					
284	CI O		97,8	4,89	432,2					
285	CI NO.	\\ \tag{\tau}	93,2	5,08	369,2					
286	CI NO ₂		94,6	5,31	403,1					
287	CI NO2	NO ₂	97,6	5,07	434,1					
288	CI NO2	NC	99,1	5,05	414,1					

NH ₂									
	R2 N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
289	CI ZO2		99,1	5,39	403,1				
290	CI ZO2	N ₃ .	98,3	5,44	430,2				
291	CI	Br ·	99,4	5,47	467,1				
292	Ci ZO,		97,4	5,86	458,2				
293	CI NO2	F F F	99,5	5,87	525,1				
294	GI NO,		98,5	5,21	447,2				
295			95,7	4,41	396,3				
296			92,9	5,06	430,3				
297		NO2	54	5,19	461,2				
298		S C	91,8	5,07	441,2				
299	5		95,8	5,18	430,3				

√NH₂										
	R2 N R3									
	\$~	<u> </u>								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
300		N ₃	96	5,28	457,3					
301		Br .	96,9	5,45	494,2					
302			87	5,49	485,3					
303		F F F	35,6	6,18	552,2					
304			96,7	4,97	474,3					
305	L L		83,9	5,24	380,2					
306	F F		92,8	5,39	414,2					
307	F F	NO ₂	- 92	5,14	445,2					
308		NC .	97,4	5,11	425,1					
309	F F		98,1	5,47	414,2					
310	F F	. N ₃	97,2	5,47	441,1					

	NH ₂									
	R2 N R3									
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
311		Br	97	5,52	478,1					
312	F F		93,3	5,99	469,2					
313		E E E	98,3	5,91	536,1					
314	FFF		96,5	5,31	458,2					
315			98,7	4,12	340,3					
316			93,4	4,66	374,2					
317		NO ₂	98,9	4,78	405,2					
318		NC \	97,8	4,71	385,2					
319			98,1	4,78	374,2					
320		N ₃ .	97,2	4,9	401,2					
321		Br ·	98,8	5,09	438,1					

R2 NH ₂								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
322			95,8	5,07	429,3			
323		n L L	98,5	5,82	496,2			
324			97,5	4,59	418,2			

NH ₂									
	R2 N N R3								
Ex.	\$ R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
325		>	93	3,71	358,2				
326		·	68 + 30	4,0 + 4,1	396,2				
327		F F S	69 + 31	4,5 + 4,6	462,2				
328			66 + 27	4,7 + 4,8	484,3				
329			67 + 31	4,4 + 4,6	457,2				
330			67 + 30	4,3 + 4,5	541,2				
331			62 + 33	3,9 + 4,0	436,2				
332		o N	64 + 30	3,5 + 3,6	447,3				
333			65 + 30	4,7 + 4,9	418,2				
334		>	68 + 29	3,8 + 3,9	372,3				
335			69 + 29	4,2 + 4,3	410,2				

	NH ₂									
	R2 N N R3									
Ex.	. R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*					
336		F F C	68 + 30	4,6 + 4,8	476,2					
337			61 + 32	4,8 + 4,89	498,3					
338		CI NO ₂	66 + 30	4,55 + 4,71	471,2					
339			68 + 29	4,46 + 4,58	555,2					
340		3 P	22 + 11	5,13 + 5,22	520,4					
341			67 + 24	4,09 + 4,14	450,3					
342		o N	71 + 23	3,7 + 3,74	461,3					
343			67 + 31	4,82 + 5,02	432,2					
344	·	>-	66 + 31	4,14 + 4,39	404,3					
345	· s		65 + 31	4,74 + 4,94	442,2					
346	· s	F F	65 + 31	5,25 + 5,47	508,2					

NH ₂										
	R2 N N									
	s 🗸	-≻R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
347	· ·		62 + 29	5,28 + 5,5	530,3					
348	·	CI NO2	65 + 30	5,21 + 5,38	503,2					
349		N Br	63 + 30	5,03 + 5,24	587,2					
350	·	HO	64 + 30	5,59 + 5,84	552,3					
351	·		58 + 28	4,49 + 4,66	482,3					
352	·		64 + 26	4,01 + 4,11	493,3					
353	· s		65 + 31	5,54 + 5,71	464,2					
354	N ₃	\	57 + 24	4,08 + 4,19	399,3					
355	N ₃		62 + 28	4,52 + 4,7	437,2					
356	N ₃ .	F F O	62 + 28	5 + 5,2	503,2					
357	N ₃	0.0	58 + 26	5,08 + 5,25	525,3					

WO 01/07424

		N⊦	l ₂					
	R2 N							
	\$ _/	-≻R3						
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
358	N ₃	CI NO ₂	62 + 29	4,98 + 5,19	498,2			
359	N ₃		62 + 29	4,82 + 4,99	582,2			
360	N ₃	H H	62 + 28	5,39 + 5,58	547,3			
361	N ₃		56 + 26	4,37 + 4,49	477,3			
362	N ₃		64 + 32	5,32 + 5,55	459,2			
363	Br F F		94	6,36	505,2			
364	Br F F	·	98	6,39	542,1			
365	Br F F	F F O	25 + 72	6,74 + 6,77	608,1			
366	Br F F		92	7,07	630,2			
367	Br F F	, Ci 20°	23 + 73	6,38 + 6,42	603,1			
368	Br F F		26 + 69	6,73 + 6,76	687,1			

WO 01/07424

	√NH ₂						
	.						
	R2 N	R 3					
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*		
369	Br F F	Y P	60	7,55	652,3		
370	Br F		82	6,39	582,1		
371	Br F		94	5,74	593,2		
372	Br F F		22 + 73	6,68 + 6,74	564,1		
373	O ₂ N		59 + 27	4,88 + 5,13	403,3		
374	O ₂ N		67 + 30	5,35 + 5,44	441,2		
375	O ₂ N	F F O	64 + 34	5,84 + 5,92	507,2		
376	O ₂ N		62 + 28	6 + 6,13	529,3		
377	O ₂ N		97	5,58	502,2		
378	O ₂ N	2 2 5	65 + 32	5,71 + 5,8	586,2		
379	O ₂ N	Y P	49 + 23	6,45 + 6,58	551.3		

	√NH₂						
	,						
	R2 N N	>—R3					
		/ 					
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] [†]		
380	O ₂ N		61 + 26	5,18 + 5,3	481,2		
381	O ₂ N	ON	45 + 21	4,57 + 4,68	492,3		
382	O ₂ N		84	5,9	463,2		
383	F C		56 + 26	4,65 + 4,89	410,2		
384	F CI		64 + 30	5,29 + 5,47	448,2		
385	F	F F O	65 + 30	5,78 + 5,95	514,2		
386	F		63 ⁻ + 27	5,8 + 6,02	536,2		
387	F	0.00	65 + 31	5,71 + 5,81	509,1		
388	F	N Br	62 + 32	5,59 + 5,79	593,1		
389	F	HO	30 + 14	6,22 + 6,45	558,3		
390	F		57 + 26	5,01 + 5,2	488,2		

WO 01/07424

	√-NH₂						
	R2 N	→R3					
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺		
391	F		54 + 26	4,46 + 4,61	499,2		
392	F		27 + 11	6,09 + 6,18	470,2		
393			63 + 29	4,53 + 4,6	464,3		
394			65 + 30	4,78 + 4,93	502,3		
395		F F O	61 + 28	5,16 + 5,35	568,2		
396			59 + 25	5,3 + 5,42	590,3		
397			60 ⁻ + 30	5,12 + 5,34	563,2		
398		Z Bi	63 + 32	5,01 + 5,17	647,2		
399		J. J	59 + 26	5,55 + 5,7	612,4		
400			52 + 14	4,35 + 4,4	553,3		
401	5		61 + 29	5,36 + 5,64	524,3		

	R2 N R3						
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺		
402			88,5	4,52	442,1		
403		F .	94,6	4,72	432,15		
404		N3.	95	4,78	455,16		
405		CI NO,	98,6	5,19	493,12		
406			95,8	4,99	577,11		
407			95,1	4,44	472,19		
408			96,3	4.0	483,21		
409		Br s	94,5	5,35	498,04		
410			94,1	5,61	454,15		
411			83	5,43	526,03		
412		-	94,9	5,4	515,97		

	NH ₂						
	R2 N N R3						
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺		
413		N ₃	93,4	5,52	539,00		
414		CI NO ₂	97,1	5,48	576,95		
415		N Br	92,7	5,69	660,99		
416			92,2	5,27	555,98		
417			92	4,7	567,00		
418		Br S	89,7	5,73	581,87		
419			87,8	5,77	538,00		
420			84,4	4,74	446,14		
421		F .	92,6	4,9	436,08		
422	· .	N ₃	91,2	5.0	459,10		
423	· .		72,4	5.0	487,16		

	R2 N N R3							
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
424	·	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	94,9	5,19	497,07			
425		Z Br	91,7	5,18	581,05			
426			91,5	4,67	476,12			
427	·		89,6	4,16	487,13			
428	·	Br s	91,7	5,38	501,96			
429	·		89,9	5,48	458,10			
430	F F S		87,1	5,26	484,14			
431	F F C	F	95,7	5,41	474,10			
432	F F O	N3 .	94,6	5,51	497,12			
433	F F O	CI ZO2	97,4	5,64	535,01			
434	F L		96,2	5,69	619,04			

	NH ₂							
	R2 N R3							
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
435	F F O		94,4	5,21	514,10			
436	F F O		94,7	4,67	525,11			
437	F O	Br S	92,7	5,84	539,94			
438	F F O		91	5,93	496,09			
439			82,4	4,82	492,18			
440		F .	92,2	5,03	482,14			
441		N3 .	90,4	5,08	505,15			
442			33,4	5,14	533,18			
443		0 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2	97,6	5,45	543,07			
444	0.0		93,9	5,26	627,10			
445			93,6	4,78	522,14			

	NH ₂						
	R2 N N R3						
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺		
446	0.0	o N	94	4,34	533,15		
447		Br S	91,6	5,6	547,98		
448			92,6	5,82	504,14		
449	\tilde{c}		84,9	5,76	468,08		
450		F	95,4	5,54	458,03		
451			93,3	5,74	481,03		
452			85,3	6,21	509,06		
453		CI NO.	97,4	5,62	518,97		
454		N Br	92	5,91	602,90		
455			91,4	5,54	498,06		
456	· cī	o CN	91,4	4,98	509,06		

	NH ₂						
	R2 N N) —R3					
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺		
457	Cī	Br s	88,7	5,9	523,88		
458	C.		88,5	5,88	480,05		
459			88,2	4,69	506,18		
460		-	93,1	4,87	496,15		
461		2,7	91,2	4,92	519,15		
462			26,9	5,01	547,17		
463		, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	93,9	5,26	557,08		
464		Z b	93,2	5,08	641,13		
465	H		95,7	4,64	536,15		
466			95,3	4,24	547,15		
467		Br S	92,3	5,39	562,00		

	NH ₂						
	R2 S	R3					
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺		
468			92	5,6	518,14		
469	GI		75,3	4,59	494,13		
470	CI O	F	97,1	4,73	484,11		
471	ci .	N ₃ .	95,4	4,81	507,11		
472	CI CI		10,7	4,9	535,14		
473	c _i	CI ZO2	96,4	5,07	545,02		
474	ci ,	Z Br	96,5	4,98	629,05		
475	CI		95,2	4,5	524,08		
476	cı ,		96	4,06	535,09		
477	ci .	Br S	95,3	5,22	549,95		
478	CI .		94,1	5,36	506,08		

	R2-N N	NH ₂		·	İ
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
479	CN	>-	45,6	4,95	377,14
480	, c	·	79	5,17	431,07
481	, z	NOz	56,8	4,84	442,08
482	, c		79,2	5,04	415,07
483	CZ	N ₃	78,4	5,25	438,11
484	CZ	F F S	82,6	5,47	481,10
485	CZ		72,6	5,81	503,17
486	CN	N Br	.79	5,36	560,04
487	CZ	Br	72,1	5,34	480,98
488	CN		76,9	5.0	441,09
489			94,5	4,6	386,09

	· <u>- · -</u> ·	∠NH₂							
	R2-N R3								
	\$/		 	1					
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*				
490	CI	CI	95,4	5,34	440,04				
491		NO ₂	95,3	5,05	451,06				
492			95,2	5,23	424,07				
493		N ₃	93,4	5,35	447,07				
494		F F O	96,1	5,67	490,07				
495			88,5	5,84	512,12				
496		N N OF	92,9	5,55	569,00				
497		Br s	92,8	5,64	489,95				
498	, c ₁		92	5,03	450,08				
499	202	> -	96,5	4,87	397,11				
500	Z02	·	96,1	5,26	451,06				

	R2-N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺ .				
501	, o ₂	NO ₂	96,1	4,95	462,07				
502	NO2		96,3	5,15	435,08				
503	NO2	N ₃	96,2	5,31	458,11				
504	NO ₂	F F O	96,5	5,57	501,08				
505	NO2		89,3	5,86	523,15				
506	NO2	N Br	95,8	5,46	580,03				
507		Br S	94,2	5,45	500,96				
508			93,5	5,07	461,08				
509	+	> -	98,5	4,29	408,18				
510	10	CI	97,2	4,98	462,13				
511	+0-	NO ₂	96,4	4,81	473,19				

	R2-N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
512		η——μ	96,3	4,9	446,17				
513		N ₃	94,7	4,93	469,19				
514	10	FFO	96,9	5,29	512,17				
515		0.0	90,6	5,33	534,20				
516	+0-	2 3 6	96,3	5,15	591,13				
517		Br s	93,5	5,47	512,04				
518			95	4,65	472,19				
519	FF		95,5	5,14	420,13				
520	FF	·	95,6	5,63	474,07				
521	FF	NO ₂	93,8	5,35	485,10				
522	FF		95,1	5,53	458,09				

	NH ₂								
	R2-N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
523	FF	N ₃	94,2	5,67	481,10				
524	FF	F F O	94,6	5,9	524,09				
525	FF	0.0	88,4	6,15	546,11				
526	F	Z Br	92,6	5,83	603,07				
527	F	Br	89,8	5,87	523,97				
528	F		92,3	5,41	484,11				
529			98,2	3,75	380,18				
530		C	- 96,4	4,35	 434,11				
531		NO ₂	96,5	4,19	445,13				
532			95,7	4,25	418,14				
533		N3 .	94,4	4,33	441,13				

	NH ₂									
	R2 N N R3									
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
534		F. Co								
004		F CO	95,5	4,69	484,14					
535			89,5	4,81	506,18					
536			95,5	4,54	563,08					
537		Br	92,2	4,79	484,03					
538			93,7	4,07	444,14					
539	ci	>	95,4	4,25	416,10					
540	CI	CI	95,7	5,05	470,07					
541	CI	NO ₂	95,6	4,81	481,05					
542	cı ·		95,4	4,96	454,07					
543	CI CI	N ₃	94,4	5,05	477,10					
544	CI		95,9	5,4	520,04					

	R2-N R3							
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
545	CI	0.0	89,5	5,51	542,11			
546	CI O	N Br	94	5,26	599,02			
547	0-0	Br S	92,9	5,4	519,93			
548	cı o		92,3	4,72	480,08			
549	Br Br	>-	92	6,01	585,84			
550	Br Br	CI	96,7	6,18	639,79			
551	Br Br	NO ₂	95,8	5,84	650,83			
552	Br Br		96	6,04	623,81			
553	Br Br	N ₃	94,7	6,22	646,85			
554	Br Br	F F O	95	6,39	689,82			
555	Br	0.0	88,8	6,7	711,88			

	R2-N NH ₂								
Ex.	. R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
556	Br Br	Z dr	94,9	6,4	768,76				
557	Br Br	Br s	95	6,35	689,71				
558	Br Br		93,7	6,01	649,83				

	N								
	R2 N	R3							
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
559			87,5	4,07	408,18				
560		Br ·	89,6	4,15	458,09				
561		N ₃	89,5	4,04	421,17				
562			54,6	4,37	449,23				
563		L L L	92,7	4,85	516,14				
564		0,	92,5	4,27	459,14				
565			94,2	3,87	438,18				
566			92,6	4,41	444,2				
567		o N	92,2	3,5	449,21				
568			92,4	4,53	420,17				
569			86,7	4,23	422,21				

	N								
	R2 N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*				
570		Br ·	93,7	4,38	472,12				
571		N ₃	88,7	4,27	435,19				
572			64,2	4,53	463,25				
573		FFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFFF	93,8	5,15	530,18				
574			93,6	4,55	473,17				
575			86,8	4,07	452,21				
576			93,4	4,65	458,24				
577			91,8	3,71	463,23				
578		-	91,6	4,85	434,20				
579			83,1	4,38	436,23				
580		Br ·	92,7	4,56	486,14				

[N	·					
	R2 N	R3							
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
581		N ₃	88,9	4,43	449,24				
582			80,4	4,65	477,25				
583		F F F	93	5,34	544,19				
584		CI NO2	94,3	4,75	487,20				
585			93,2	4,23	466,23				
586			94	4,82	472,28				
587			92,1	3,88	477,28				
588		-	91,7	5,06	448,23				
589	2		83,1	4,62	419,20				
590	, z	Br	93	5,06	469,09				
591	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	N ₃	88	4,89	432,18				

	N							
	R2	R3						
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
592			88,5	5,02	460,23			
593		F F F	93,2	5,69	527,16			
594			91,6	5,11	470,15			
595			90,2	4,53	449,19			
596			91,9	5,4	455,19			
597			90,2	3,99	460,20			
598		*	93	5,41	431,16			
599			86,1	4,05	424,22			
600		Br	91,8	4,17	474,12			
601		N ₃ .	90,2	4,04	437,19			
602	0		86,4	4,34	465,24			

	R2 N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
603		FFF	93,5	4,91	532,19				
604		CI NO ₂	93,4	4,3	475,16 ·				
605		Co	87,9	3,86	454,20				
606			91,8	4,47	460,25				
607			90,7	3,48	465,21				
608		-	92	4,55	436,19				
609	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N		85,9	5,19	541,25				
610	N-S	Br ·	92,4	5,6	591,13				
611		N ₃ .	89,7	5,45	554,23				
612			88,7	5,58	582,28				
613	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		93,2	6,06	649,24				

	·							
	- N	N , R3						
	R2	s//	 					
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
614		CI NO ₂	94,1	5,55	592,18			
615	N. 180		90	5,09	571,23			
616	N. S.		93,3	5,91	577,26			
617	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N		91,4	4,53	582,24			
618	2 Z		92,1	5,84	553,22			
619	F Br		76,6	5,06	490,15			
620	F Br	Br	91,2	5,56	539,99			
621	F Br	N ₃	86,7	5,39	503,12			
622	F Br		81	5,47	531,15			
623	F Br	FFF	92,2	6,13	598,06			
624	F Br	CI NO2	84,8	5,59	541,03			

	N								
	R2 N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
625	F		88	5,04	520,11				
626	F Br		91,6	5,91	526,14				
627	F Br		89,4	4,49	531,11				
628	, Br	-	90,3	5,89	502,10				
629	0-		83,3	4,41	458,20				
630	0	Br ·	91,5	4,72	508,08				
631	CI	N ₃	87,8	4,57	471,18				
632	CI		57,7	4,71	499,23				
633	CI	F F F	92,8	5,54	566,12				
634	CI	CI NO2	93,5	4,93	509,13				
635	CI		89,3	4,29	488,19				

	R2 N R3							
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
636	CI		93,6	4,99	494,21			
637	CI O		91,7	3,88	499,21			
638	Ci O		91,9	5,22	470,18			

Γ		N							
	ت _								
	R2 N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
639	Br		95	7,28	374,10				
640	CF ₃		87	7,62	364,24				
641	-s ·		84	6,75	342,23				
642	NC *		79	6,6	321,24				
643			81	4,96	339,29				
644			82	6,44	324,28				
645			83	7,16	338,30				
646	MeO		- 59	6,6	356,25				
647			86	7,28	402,23				
648			84	7,29	346,26				
649	Br		85	7,66	388,1				

	R2 N R3							
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
650	CF ₃		84	7,96	378,21			
651	·s ·		85	7,14	356,23			
652	NC.		73	7,02	335,26			
653			76	5,37	353,29			
654			83	6,84	338,30			
655			81	7,51	352,29			
656	MeO OMe		75	6,99	370,27			
657			777	7,6	416,26			
658			80	7,65	360,25			
659	Br	F	87	7,37	392,10			
660	CF ₃	F	71	7,7	382,16			

	R2 N R3							
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
661	s	F	63	6,9	360,21			
662	NC .	F	59	6,7	339,23			
663		F.	80	5,06	357,26			
664		F	63	6,61	342,26			
665		F	82	7,28	356,25			
666	MeOO	F.	39	6,74	374,22			
667		F	85 .	7,42	420,24			
668		· F	81	7,39	364,26			
669	Br ·		93	8,28	443,2			
670	CF ₃		88	8,61	433,2			
671			88	7,7	411,2			

		N.	-					
	R2 N R3							
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*			
672	NC .		80	7,76	390,26			
673			85	6,08	408,3			
674	-		89	7,36	393,3			
675			84	8,03	407,3			
676	MeO OMe		81	7,59	425,3			
677			83	8,03	471,3			
678			91	8,24	415,2			

		N			
	R2 N	√R3			
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
679	Br	O _z N	78	7,41	419,09
680		O ₂ N .	75	6,98	369,23
681		O ₂ N	81	7,51	383,23
682		O ₂ N .	85	7,46	391,20
683	NC .	MeO	74	6,79	351,21
684	Z-	MeO	81	5,18	369,26
685	*	MeO ·	76	6,73	354,26
686		MeO	87 .	7,39	368,27
687		MeO	80	7,48	376,22
688	Br		83	8,14	424,11
689	CF ₃		83	8,37	414,14
690	NC .		78	7,48	371,21
691	, z-		85	5,88	389,24

	R2 N R3						
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*		
692			79	7,53	374,24		
693			83	8,1	388,23		
694			77	8,18	452,23		
695			81	8,14	396,20		
696		N-3-	76	7,94	413,16		

	R2 N R3							
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
697		+	86	7,41	402,01			
698	OCF ₃	· -	93	7,57	360,16			
699		· •	74	6,32	361,23			
700	CF ₃	1 4-	88	7,75	344,19			
701	N ₃ .	t	83	6,88	317,22			
702	Br Br	→ ·	93	8,33	509,9			
703	0 0 0	* - -	90	8,69	411,99			
704	ОМе	· •	72	8,16	382,21			
705		* - -	81	7,27	382,2			
706		•	82	7,7	436,05			
707	OCF ₃		91	7,85	394,16			

	N R3							
ļ	R2 S	, 						
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*			
708			80	6,59	395,19			
709	CF ₃	·	87	7,99	378,16			
710	N ₃		83	7,3	351,2			
711	Br Br		89	8,58	543,85			
712	CI		89	8,9	446,01			
713	ОМВ	·	72	8,35	416,19			
714			82	7,62	416,19			
715			85	7,84	436,05			
716	OCF ₃		88	7,97	394,14			
717			75	6,82	395,21			
718	CF ₃		88	8,13	378,13			

					·				
	N ,								
	R2 N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
719	N ₃ .		78	7,5	351,2				
720	Br Br		91	8,65	543,86				
721	CICI		89	8,97	446.0				
722	ОМе		75	8,55	416,19				
723			83	7,84	416,19				
724		CF30	90	8,24	506,01				
725	OCF ₃	CF30 .	88	8,37	464,1				
726		CF30	76	7,43	465,17				
727	CF ₃	CF3O	86	8,52	448,1				
728		CF30	84	8,11	421,11				
729	Br Br	CF,0 .	89	8,97	613,8				

		N DO							
	R2 N R3								
Ex.	R2	R3	Puretė (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
730		CF ₃ O .	90	9,24	515,94				
731	ОМВ	CF30 .	74	8,94	486,17				
732		CF30 .	81	8,51	486,16				
733		O N	82	8,15	584,93				
734	OCF ₃	ON-	81	8,26	543,05				
735		O N	69	7,31	544,1				
736	CF ₃	O N -	80	8,43	527,07				
737	N ₃	ON Bi	82	7,99	500,1				
738	Br Br	O_N-\	88	8,92	692,79				
739	CI	O_N_	85	9,23	594,87				
740	ОМе	ON	71	8,84	565,1				

	N							
	R2 N R3							
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
741		ON-	79	8,36	565,08			
742			82	7,77	475,06			
743	OCF ₃		81	7,91	433,13			
744			86	6,72	434,21			
745	CF ₃		82	8,03	417,15			
746	N ₃		74	7,32	390,17			
747	Br Br		86	8,61	582,85			
748	CI		76	8,94	485,01			
749	ОМе		73	8,33	455,19			
750	J.O		84	7,59	455,2			
751		CI	67	8,82	525,96			

	R2 N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
752	OCF ₃	CI	75	8,93	484,08				
753		CI S	68	8,08	485,14				
754	CF ₃	CI	75	9,08	468,06				
755	N ₃ .	CI	78	8,77	441,06				
756	Br	CI	81	9,56	633,79				
757		CI	81	9,77	535,91				
758	ОМе	CI	70	9,55	506,12				
759		CI S	78	9,21	506,13				

		N						
	R2-N							
S R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
760	H	CF ₃ O	92,9	5,03	436,23			
761	H		90,4	5,56	422,33			
762	H	CF ₃	94,36	4,94	420,26			
763	H		80,88	5,09	428,30			
764			77,6	4,42	423,34			
765	H	HO .	92,4	5,52	480,38			
766	5		84,6	4,8	402,25			
767			89,8	5,79	462,37			
768		CF ₃	91,9	5,12	460,20			
769	OMe *	CF ₃	91,4	5,14	476,21			
770	CF ₃	CF ₃	94,2	5,67	514,18			
771	E .	CF ₃	93.0	5,37	464,18			

		N			
	R2-N S	R3			
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
772		CF ₃	94,5	5,64	572,07
773		CF ₃	87,9	5,76	522,21
774	*	CF ₃	91,2	5,12	474,23
775		CF ₃	78,1	5,82	530,27
776		CF ₃ O .	88,8	4,55	408,22
777	*		90,7	5,13	394,34
778	*	CF ₃	92,6	4,45	392,23
779			88,8	4,65	400,30
780	*		76,5	3,94	395,33
781	-	H0 .	90,8	5,11	452,38
782	-		87,7	4,33	374,29
783	-		91,5	5,35	434,38

[/N					
R2-N S R3							
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺		
784	OMe	CF30	92,1	4,61	424,25		
785	oMe *		89,3	5,28	410,33		
786	OMe *	CF ₃	95	4,49	408,22		
787	OMe *		82,4	4,74	416,27		
788	OMe *		73,8	3,95	411,30		
789	OMe *	HO	92,9	5,27	468,36		
790	OMe ·		84,9	4,39	390,28		
791	OMe		91,5	5,53	450,37		
792	CF ₃	CF ₃ O .	90	5,5	462,19		
793	CF ₃	~~0′	93,9	6,25	448,31		
794	CF ₃	CF ₃	94,9	5,41	446,22		
795	CF ₃		93,5	5,76	454,26		

		N			<u>-</u>				
	R2-N S R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
796	CF.		89,8	4,95	449,30				
797	CF ₃	HO	92,4	6,22	506,34				
798	CF ₃		93	5,52	428,245				
799	CF.		92,8	6,39	488,34				
800	L	CF ₃ O .	87,6	5,11	412,20				
801	F		92,5	5,9	398,30				
802	F	CF ₃	93,5	5	396,20				
803	F		92,2	5,35	404,26				
804	*		90,7	4,41	399,28				
805	-	HO .	94,2	5,87	456,34				
806	-		89,3	5,05	378,23				
807	-	ŽO	90,9	6,07	438,33				

		N						
	R2-N							
S R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
808		CF ₃ O *	88,8	5,43	520,09			
809	-		94	6,19	506,19			
810		CF ₃	95,9	5,33	504,12			
811			92,9	5,68	512,15			
812	-		88,9	4,8	507,18			
813		J P	92,3	6,17	564,20			
814			93,9	5,41	486,14			
815			93,5	6,35	546,18			
816		CF ₃ O	91,9	5,41	470,25			
817		~~	93	5,98	456,34			
818		CF ₃	91,4	5,29	454,24			
819			90,4	5,49	462,29			

		N			 -
	R2-N S	/ ~R3			
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*
820			86,5	4,75	457,34
821		H0 .	90,5	5,94	514,34
822			90,1	5,21	436,26
823			89,7	6,18	496,37
824	*	CF ₃ O .	79,4	4,56	422,22
825	*		92,5	5,08	408,32
826	*	CF ₃	93	4,45	406,23
827	*		90,2	4,63	414,26
828			76,3	4,01	409,31
829	*	HO .	94	5,08	466,36
830	*		90,7	4,34	388,25
831	*	ŽO-	92,9	5,29	448,36

And the field of the company of the

	R2-N N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
832		CF ₃ O	56	5,3	478,29				
833	J.	~~	83,9	5,7	464,38				
834		CF ₃	82,1	5,19	462,29				
835			80,5	5,31	470,35				
836			70,6	4,8	465,39				
837		но	82,9	5,67	522,41				
838			81	5,07	444,33				
839			83,5	5,91	504,41				

	R2 N N				
	s S	—R3			
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*
840		20,7	35 + 64	3,68 + 3,78	423,2
841		Оме	98	3,7	438,3
842		$\bigcup_{\bar{c}} \bar{c}$	35 + 63	4,3 + 4,4	446,2
843			97	3,71	436,3
844			32 + 65	3,28 + 3,34	447,3
845			96	3,84	392,3
846			.96	4,18	447,3
847			30 + 64	3,62 + 3,64	475,3
848			36 + 61	4,46 + 4,61	418,3
849	F F .	NO2 .	96	5,89	569,1
850	F F .	OMe .	94	6,09	584,2

	R2-N N	R3			
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
851	F F	CI	57 + 39	6,55 + 6,6	592,1
852	Br .		96	6,16	582,2
853	Br F.		28 + 59	5,53 + 5,61	593,2
854	Br ·		95	6,35	538,2
855	Br F		54 + 41	6,8 + 6,88	593,3
856	Br .		94	5,96	621,2
857	F F .		56 + 39	6,46 + 6,55	564,2
858		NO ₂	34 + 63	4,09 + 4,2	451,3
859		ОМе	96	4,03	466,4
860			33 + 64	4,69 + 4,76	474,3
861			27 + 70	4,04 + 4,07	464,4

	R2 N R3									
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
862			33 + 63	3,63 + 3,71	475,4					
863			95	4,18	420,4					
864			89	4,46	475,4					
865			22 + 68	3,94 + 3,98	503,4					
866		-	35 + 62	4,9 + 5,01	446,4					
867	OMe CI	NO2 *	35 + 61	4,39 + 4,52	487,3					
868	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	ОМе	33 + 63	4,22 + 4,29	502,3					
869	OMe CI	CI	35 + 62	5,08 + 5,2	510,2					
870	OMe		31 + 63	4,26 + 4,34	500,3					
871	OMe CI		33 + 62	3,82 + 3,91	511,3					
872	QMe CI		31 + 62	4,42 + 4,51	456,3					

	R2-N N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
873	OMe -		29 + 64	4,66 + 4,72	511,4				
874	OMO OMO		33 + 57	4,11 + 4,2	539,3				
875	OMe O	-	35 + 62	5,26 + 5,39	482,3				
876		20"	32 + 65	3,63 + 3,7	467,3				
877		OMe OMe	97	3,69	482,4				
878			35 + 62	4,2 + 4,28	490,3				
879			94	3,69	480,3				
880			28 + 68	3,3 + 3,33	491,3				
881			96	3,8	436,3				
882			96	4,18	491,4				
883			94	3,63	519,3				

	R2-N N	-R3			1,000
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
884			36 + 61	4,28 + 4,42	
885	OMe -	NO ₂	36 + 62	4,24 + 4,36	517,3
886	OMe .	OMe .	28 + 69	4,15 + 4,21	532,3
887	OMe	CI	35 + 62	4,84 + 4,96	540,2
888	OMe		33 + 64	4,15 + 4,22	530,3
889	OMe		32 + 63	3,76 + 3,84	541,3
890	ОМе		32 + 63	4,28 + 4,36	486,3
891	CIOMe		24 + 73	4,56 + 4,6	541,3
892	OMe OMe		31 + 59	4,05 + 4,11	569,3
893	CI OMe	<u> </u>	35 + 61	4,99 + 5,14	512,3
894	c'n O'	NO ₂	33 + 64	5,59 + 5,7	576,3

	R2 N N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
895	O,N S	OMe	35 + 61	5,29 + 5,39	591,3				
896	O,N	CI	26 + 71	6,32 + 6,35	599,2				
897	O,N S	C _o	34 + 63	5,41 + 5,5	589,3				
898	O,N S	0 1	35 + 61	4,88 + 4,99	600,3				
899	O,N S		35 + 62	5,63 + 5,72	545,3				
900	o,N		34 + 61	5,76 + 5,86	600,3				
901	0,N		34 + 68	5,16 + 5,28	628,3				
902	Q,W		98	6,45	571,3				
903	N S S S S S S S S S S S S S S S S S S S	NO ₂	35 + 60	3,84 + 3,93	502,3				
904	N S S S S S S S S S S S S S S S S S S S	OMe OMe	32 + 62	3,72 + 3,79	517,3				
905	N S NO	CI	32 + 62	4,59 + 4,68	525,2				

	R2-N N	R3			٠
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
906	N S NO		33 + 61	3,75 + 3,82	515,3
907	N S S S S S S S S S S S S S S S S S S S		29 + 64	3,18 + 3,26	526,3
908	N S NO		32 + 59	4 + 4,09	471,3
909	N S NO		32 + 60	4,28 + 4,38	526,3
910	N S NO		34 + 56	3,62 + 3,71	554,3
911	N S S S S S S S S S S S S S S S S S S S		31 + 63	4,58 + 4,66	497,3

	R1 N $R3$ $R3$									
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
912	\	>-	6,8 + 91,2	3,6 + 3,76	332,22					
913			88,1	3,94	352,19					
914	*		89,6	4,22	380,22					
915	*	0-	61,6	3,95	382,17					
916	*		83,5	3,8	377,19					
917	*	Br	84,2	4,41	430,10					
918	*	N ₃ .	70,9	4,24	393,18					
919	*	O ₂ N	84,1	4,1	397,16					
920	*	Br	82,2	4,55	436,05					
921			82,8	4,66	392,17					
922		> -	98	4,25	380,22					
923			91,1	4,26	400,17					

\mathbb{R}^{1} \mathbb{R}^{1} \mathbb{R}^{3}									
s is									
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
924			92,4	4,46	428,21				
925			93,8	4,23	430,20				
926		- Z	86,4	4,14	425,17				
927		Br	92,3	4,7	478,11				
928		N ₃	82	4,56	441,18				
929		O ₂ N	90,9	4,44	445,18				
930		Br s	89,8	4,9	484,07				
931			86,4	5.0	440,17				
932		>-	97,2	4,38	394,22				
933			86,3	4,48	414,18				
934			92,6	4,68	442,22				
935		0	91	4,44	444,22				

R1 N N R3									
N S S									
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
936			85,9	4,34	439,18				
937		Br	88,2	4,86	492,12				
938			83,6	4,71	455,2				
939		O ₂ N	87,8	4,59	459,19				
940		Br	89,8	5.0	498,09				
941			83,9	5,14	454,20				
942	F.	>	87,7	4,26	384,17				
943	F.		94,7	4,5	404,15				
944	F.		18,6 + 76,4	4,2 + 4,64	432,18				
945	F.		95,2	4,32	434,16				
946	F.	$\bigcup_{j} \sum_{i}^{0}$	92	4,46	429,15				
947	, ·	Br.	94,4	5,08	482,06				

	R1 N N $R3$								
Ex.	N R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
948	C .	N ₃	93	4,86	445,16				
949	F.	O ₂ N	94,2	4,82	449,13				
950	F.	Br S	93,1	5,34	488,03				
951	F.		93,7	5,47	444,16				
952		>	91,5	4,43	400,13				
953			95	4,82	420,12				
954	,		14,8 + 81,2	4,38 + 4,88	448,15				
955			95,8	4,64	450,13				
956			95	4,79	445,11				
957		Br	95,4	5,4	498,06				
958	Cr .	N ₃	93,9	5,14	461,12				
959		O ₂ N	94,5	5,12	465,10				

R1 N N								
R3								
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
960		Br	94,6	5,62	504,00			
961	CI CI		96,4	5,74	460,13			
962		>-	6,5 + 87,5	4,2 + 4,54	416,19			
963			92,9	4,76	436,17			
964			17,3 + 6,2	4,5 + 4,9	464,21			
965			92,6	4,64	466,17			
966		2	89	4,76	461,16			
967		Br	94,1	5,32	514,09			
968		N ₃	92,1	5,09	477,19			
969		O ₂ N	90,5	5,1	481,16			
970		Br s	92	5,56	520,02			
971			93	5,72	476,17			

		. <u>R</u> 1			•			
$N \longrightarrow R3$								
	N) s.//	No					
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
972		>-	91,6	4	410,16			
973			89,7	4,28	430,15			
974			83,4	4,46	458,19			
975			96,9	4,19	460,16			
976		2	58,2	4,29	455,12			
977		Br ·	81,4	4,84	508,06			
978		N ₃ .	85,8	4,64	471,15			
979		O ₂ N	46,8	4,62	475,14			
980		Br	77,4	5,06	514,02			
981			61,7	5,24	470,16			
982		>	4,8	3,54	356,15			
983			71,4	4,1	376,14			

	$ \begin{array}{c} $								
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
984			79	4,3	404,17				
985			88,3	4.0	406,13				
986		, z	12,2	5,32	401,11				
987		Br	46,5	4,72	454,04				
988		N ₃	56,3	4,49	417,15				
989		O ₂ N	13,8	5,52	421,12				
990		Br s	35,3	4,95	460,02				
991			9,1	5,71	416,11				

N N N N N N N N N N								
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*			
992	*	NOz	95,3	3,33	367,12			
993	*		91,9	3,97	400,03			
994	*		92,5	3,64	336,17			
995	*	N.3	83,7	3,75	363,13			
996	*	E E E	94,7	4,88	458,11			
997	*		93,1	4,03	372,14			
998	*		92,6	3,37	380,14			
999	*		92,1	4,36	362,12			
1000	*	~.	91	3,32	405,11			
1001	*	NO ₂	87,8	3,9	397,14			
1002	•	Br	64,2	4,46	430,09			
1003	*		61,6	4,18	366,23			

-	N \	R1 N N			
		S	3		
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*
1004	1	N ₃	45,6	4,26	393,16
1005	,	F F F	72,4	5,28	488,17
1006			67	4,47	402,17
1007	*		51,1	3,86	410,16
1008			57,6	4,86	392,16
1009	*	~	75,1	3,92	435,16
1010	-0	NO ₂	90,7	3,24	399,13
1011	-0	Br	79,6	3,79	432,06
1012	-0		74,5	3,55	368,16
1013	-0	N ₃	58,8	3,62	395,15
1014	-0	FFF	81	4,65	490,15
1015	-0		86,8	3,88	404,17

	$N \longrightarrow N \longrightarrow R3$								
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*				
1016	\ \ \		71,4	3,3	412,13				
1017	\ \ \ \	*	73,7	4,13	394,15				
1018	0		80,5	3,3	437,15				
1019		NO ₂	94,6	4,19	417,10				
1020		- Br	94,8	4,76	450,07				
1021			92,9	4,42	386,13				
1022		N ₂	88,8	4,56	413,11				
1023		F F F	94,1	5,48	508,13				
1024			93,8	4,79	422,13				
1025			92,3	4,04	430,15				
1026	·	~~	90	5,08	412,10				
1027	·		93,2	3,95	455,13				

R1 $R3$ $R3$								
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*			
1028	F.	, NO3	92,6	4,3	435,1			
1029	F.		92,8	4,9	470,1			
1030	F.		89,2	4,6	404,1			
1031	F.	N ₃ .	89,2	4,76	431,1			
1032	F.	L L L L	94,3	5,6	526,1			
1033	F		93,5	5	440,2			
1034	F .		92,4	4,2	448,1			
1035	F .		87,9 	5,2	430,1			
1036	F.	ا ا	93,6	4,1	473,2			
1037		NO ₂	80,4	4,16	447,14			
1038		, b	72,7	4,72	480,08			
1039			77	4,39	416,14			

$N \longrightarrow N \longrightarrow R3$								
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
1040		N3	59,2	4,5	443,16			
1041		F F	16,8	5,98	538,12			
1042			59,5	4,74	452,16			
1043			74	4,02	460,16			
1044			26,3	5,52	442,13			
1045			91	3,82	485,17			
1046		NO ₂	89,8	5,09	507,19			
1047		Br	84,5	5,52	540,09			
1048			86	5,06	476,21			
1049		N ₃	75,6	5,22	503,21			
1050		p F F	90,3	6,14	598,15			
1051			85,9	5,38	512,22			

R1 N N N $R3$								
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
1052			81,3	4,68	520,19			
1053			83,3	5,66	502,20			
1054	H	~~.	82	4,92	545,17			
1055		, NO2	93,1	4,34	445,16			
1056		Br	81,5	4,77	478,10			
1057			79,9	4,46	414,17			
1058		N3 .	70,2	4,56	441,15			
1059		E F	85,8	5,56	536,11			
1060			84,1	4,73	450,19			
1061			78,4	4,12	458,20			
1062			83,3	5,13	440,16			
1063		~ ·	83,1	4,22				

					,				
	N N N N N N N N N N								
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
1064	\\\		86,6	3,52	338,12				
1065	/	NO ₂	90,4	3,44	383,09				
1066	/		87,3	4,25	422,10				
1067	/	Br	85,9	4,04	416,04				
1068	/		70,5	4,4	444,18				
1069	\\	F F F F F F F F F F F F F F F F F F F	80,1	4,83	474,13				
1070	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		80,6	4,34	402,16				
1071	✓ ✓.	-	8,08	4,37	378,14				
1072		CI	86,5	4,77	442,06				
1073	/ ,		83,4	4,72	405,12				
1074	<i>^</i> °✓✓.		90,5	3,02	340,15				
1075	/°~.	, NS	93,5	2,98	385,10				

R1 N								
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
1076	<i>^</i> ○ <i>∕</i> · .		91,7	3,9	424,12			
1077	\°\\.	Br	90,8	3,62	418,04			
1078	\°\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		80,8	4,09	446,18			
1079	° .	L L L	88,1	4,6	476,12			
1080	\°\\\.		91,5	3,98	404,16			
1081	/ ⁰ ∕ ` .		89,2	3,87	380,13			
1082	^ ⁰ ✓ .	CI S	87,3	4,36	444,10			
1083	^ ⁰ ✓ ` .		90,6	4,24	407,13			
1084			86,4	4,24	414,15			
1085		· NO ₂	91,8	4,21	459,17			
1086			88,2	4,89	498,19			
1087		Br ·	85,8	4,71	492,12			

R1 N $R3$								
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
1088			76,1	4,9	520,21			
1089		F F F	83,3	5,45	550,17			
1090			84,9	4,9	478,24			
1091		-	86,1	5,08	454,19			
1092			78	5,38	518,14			
1093			84,5	5,38	481,21			
1094			37,5	3,36	386,14			
1095		NO ₂	57,1	3,35	431,14			
1096			44	3,78	470,17			
1097		Br	42	3,62	464,09			
1098		000	38,8	4,14	492,21			
1099	·	F F F	45,2	3,98	522,14			

R1 $R3$								
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
1100			33,4	3,99	450,20			
1101			44,7	3,68	426,14			
1102		CI	33,4	4,08	490,12			
1103			42,4	3,67	453,17			
1104	F .		92,6	4,23	390,14			
1105	F.	202	91,9	4,1	439,1			
1106	F.		92,1	5	474,13			
1107	F	Br	93	4,85	468,04			
1108	F.	0.0	86,5	5,04	496,18			
1109	F.		92,8	5,5	526,13			
1110	F.		92,8	5,1	454,17			
1111	F.	()	92	5,1	430,10			

R1 N N $R3$								
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
1112	F.	CI S	92,8	5,48	494,08			
1113	F.		92,8	5,1	457,18			
1114			93,8	4,6	406,10			
1115		NO ₂	93,6	4,5	451,03			
1116	,		93,1	5,2	490,10			
1117	,	Br ·	94,5	5,1	483,99			
1118			89,54	5,29	512,13			
1119		F F F	95,2	5,6	542,1			
1120			92,8	5,38	470,15			
1121		-	93,4	5,3	445,94			
1122		CI	94,7	5,7	510,05			
1123			94,3	5,3	473,04			

N S R3							
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*		
1124			89,5	4,06	400,12		
1125		, NO.	92,1	4,13	445,13		
1126			88,9	4,81	484,15		
1127		Br ·	88,8	4,56	478,09		
1128			82,4	4,76	506,20		
1129		" " " " " " " " " " " " " " " " " " "	88,6	5,36	536,12		
1130			85,7	4,78	464,18		
1131			84	4,94	440,15		
1132		CI S	64,3	5,38	504,10		
1133			88,4	5,16	467,17		
1134			82,7	3,76	446,16		
1135		NO ₂	89	3,77	491,14		

	N N N N N N N N N N								
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
1136			87,1	4,4	530,13				
1137		Br	84,6	4,21	524,08				
1138	de la		76	4,52	552,19				
1139	-0-		85,6	4,98	582,12				
1140	-0-		83,1	4,44	510,21				
1141	-0		88,3	4,6	486,19				
1142		CI	1,5	5,07	550,12				
1143			84	4,75	513,16				

WO 01/07424

	$ \begin{array}{c} N \\ N \\ N \\ N \end{array} $ R3							
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*			
1144		*	75	4,48	300,16			
1145			82	4,89	348,16			
1146	* *	C	86,7	4,72	354,09			
1147	*	Br	89	4,96	398,01			
1148	***	NC NC	87	4,37	345,18			
1149	* 4		90	5,4	396,1			
1150	, 4-	HO	89	5,9	448,2			
1151	- → *	Br s	85	5	404			
1152	* 4		85	4,96	360,10			
1153			91	4,39	417,14			
1154			95	5,14	366,21			

	N N S	R1 -N -R3			·
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
1155			92	5,52	414,17
1156		CI	95	5,37	420,13
1157	<u> </u>	Br *	93	5,6	464,08
1158	<u> </u>	NC .	94	5	411,2
1159			91	6,04	462,19
1160		T P	91,5	6,4	514,2
1161		Br s	92,6	5,7	470,1
1162			93,8	5,6	426,14
1163			91,4	5,02	483,21
1164	CI	-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\	96,3	5,55	420,10
1165	CI CI		78,2	5,81	468,10

--

	N N N N N N N N N N							
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
1166	\bar{c}	· cı	96,7	5,6	474,06			
1167	c ·	Br	96,9	5,8	517,97			
1168	ō	NC .	94,2	5,18	465,06			
1169	\bar{c}		94	6,25	516,10			
1170	ō		• 96,4	6,52	568,2			
1171	\bar{c}	Br s	94,6	5,9	524.0			
1172	2		94,9	5,81	480,07			
1173	<u>c</u>		- 91,9	5,25	537,09			
1174	MeO MeO	-	77,4	5,24	486,16			
1175			96,8	5,36	402,15			
1176			92,4	5,66	450,19			

	N N N N N N N N N N							
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*			
1177		cı	93,3	5,48	456,12			
1178		Br *	93,3	5,7	500,08			
1179		NC .	90,7	5,12	447,15			
1180			91,9	6,12	498,21			
1181			95,1	6,5	550,3			
1182		Br s	92,8	5,7	506.0			
1183		-	94,9	5,74	462,15			
1184			91,4	5,13 	519,17			
1185	°.	1	73,6	3,52	346,19			
1186	°		71,5	4,5	394,17			
1187	°	CI	82,2	4,58	400,10			

des datas Propagas 11.

	N $R1$ N $R3$								
Ex.	R1	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*				
1188	°>.	Br *	78,6	4,86	444,09				
1189	0.		70,5	5,3	442,17				
1190	°,	-	76,8	5	406,13				
1191	°		80,5	4,1	463,19				

	R2 N N O R5								
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*				
1192		N.	28,3	3,61	373,15				
1193		2	64,3	2,55	396,15				
1194		° N	66,8	3,58	425,13				
1195		, s	51,9	3,47	387,07				
1196			75,8	4,43	471,21				
1197			66,4	2,38	399,15				
1198			42,6	3,11	474,14				
1199			45,3	4,39	457,18				
1200		, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	64	4,62	485,21				
1201		C N. A.	55,1	4,09	429,12				
1202		F	75	4,22	449,13				

		N								
	R2 N O R5									
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
1203		F 2 :	67,9	3,64	417,11					
1204		70,	31,7 + 17,3	4,65 + 4,8	429,24					
1205			41,8	3,86	407,14					
1206			67,8	4,58	487,20					
1207			33,2	4,31	415,20					
1208	+	z → ·	60,9	3,29	438,21					
1209		O N	-58	4,29	467,18					
1210		s ,	51,9	4,21	429,15					
1211			70	5,03	513,24					
1212		2 2 .	22,9	3,17	441,19					
1213	5-	N,S,O	71,8	3,81	516,16					

		N			
	R2 N S	R5			
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
1214			35,4	5,03	499,23
1215	+		64	5,18	527,25
1216	+	CI	68,2	4,71	471,19
1217	+	F F	76,5	4,84	491,18
1218	-	Z - • ·	67,6	4,35	459,16
1219	-	> ,	28,7 + 14,2	5,27 + 5,4	471,30
1220	J .		66,9	4,52	449,21
1221			64,1	5,17	529,21
1222		N.	49,7	4,55	423,19
1223		2	78,8	3,41	446,17
1224		° N	76,2	4,48	475,15

.

		N			<u> </u>					
	R2 N O R5									
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
1225		s ,	68,3	4,42	437,12					
1226			79,6	5,24	521,17					
1227			49,1	3,29	449,20					
. 1228		N S N O	72,2	4	524,15					
1229			69,7	5,22	507,20					
1230	• •-		75	5,42	535,20					
1231		CI N	78	4,93	479,13					
1232		F .	79,1	5,04	499,16					
1233		Z	82,6	4,56	467,13					
1234		7	45 + 24,6	5,53 + 5,7	479,26					
1235		N.	77	4,75	457,18					

	N									
	R2-N NO R5									
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
1236		\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	70,4	5,41	537,18					
1237	CI .	N	47,7	4,38	407,12					
1238	Cī.	2	71,3	3,27	430,12					
1239	·		70,2	4,35	459,10					
1240	CI .	2.	68,1	4,27	421,06					
1241			78,8	5,13	505,13					
1242	cı ·		24	3,17	433,11					
1243	CI .	N.S.O.	74,2	3,86	508,08					
1244	CI	N	43	5,16	491,08					
1245	CI	~~~	71,8	5,38	519,12					
1246	CI	CI N	69,9	4,85	463,05					

Policy and desire and the second

	·	N								
	R2-N N O R5									
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
1247	CI .	F F	79,2	4,96	483,10					
1248	CI .	F 2 + 1	77,9	4,45	451,07					
1249	CI .		42,6 + 23,5	5,42 + 5,6	463,20					
1250	CI .	N.	70	4,65	441,11					
1251	CI .	\right\{ \rightarrow \cdot \cd	72	5,36	521,12					
1252	F F	N.	28,2	4,96	441,14					
1253	F F	Z-+·	65,8	3,69	464,14					
1254	F	° × ×	51	4,86	493,14					
1255	F _F	S N	64,5	4,79	455,08					
1256	- ·	Z+.	72,2	5,55	539,16					
1257	F F	2 2	27,2	3,59	467,16					

	R2 N O R5								
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
1258	F F	N.S.O.	38,6	4,38	542,12				
1259	, L		49,4	5,53	525,16				
1260	F F	~.	60,6	5,73	553,20				
1261	L L	CI	67,7	5,27	497,13				
1262		F	80,8	5,34	517,12				
1263	F. F.	Z-+ ·	78	4,92	485,13				
1264	F F	- N	28,5 + 14,4	5,87 + 6,0	497,26				
1265		N	60,5	5,13	475,16				
1266			65,7	5,73	555,14				

N										
	R2-N O R5									
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
1267		OMe	60	3,86	439,18					
1268		N.	88,1	2,89	478,24					
1269			89,1	3,83	389,20					
1270		\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	94,3	2,41	396,14					
1271			94	2,33	418,20					
1272			80,3	4,05	533,17					
1273			93	4,33	485,23					
1274			90,5	4,27	471,22					
1275		z ·	82,4	3,94	423,20					
1276		Br	92,8	4,07	487,10					
1277		Z	92,3	4,09	463,16					

	N									
	R2 N O R5									
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*					
1278		0 N N .	90,6	2,9	430,20					
1279		Z - • ·	94,7	3,69	431,14					
1280		Z:	90,6	4,37	471,21					
1281			86,4	4,51	501,20					
1282			93,1	4,16	463,09					
1283		OMe .	63,6	5,58	541,11					
1284	₩ ₩		82,4	4,23	580,17					
1285	F - 0	>\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	87,6	- 5,63	491,16					
1286		\ \{\=_z}	91,5	4,03	498,13					
1287	F F .		89,5	3,91	520,13					
1288	F F		82,2	5,61	635,14					

N										
	R2 N N O R5									
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*					
1289	F F .		92,3	5,9	587,14					
1290	F F .		89,9	5,86	573,11					
1291	F F	×	90	5,66	525,14					
1292		Br	90,9	5,73	589,02					
1293	CI F	Z	91,2	5,69	565,07					
1294	E F F	0	89,4	4,72	532,13					
1295		. 4- Z	93,3	5,44	533,08					
1296	F F	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	93,1	5,95	573,11					
1297	F F		90,1	6,06	603,16					
1298	E F	z - ·	90,3	5,79	565,00					
1299		OMe	63,6	4,65	515,20					

2. S. S. S. S. S. S.

		N							
	R2 N O R5								
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*				
1300		\(\)\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	82,9	3,63	554,24				
1301		→ N •	85,9	4,67	465,23				
1302	. 4-	Z ·	85,4	3,41	472,20				
1303		$\bigcup_{0}^{N} \bigvee_{N}$	83,7	3,31	494,23				
1304		, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	84,2	4,79	609,20				
1305		2-1-1	86,5	5,11	561,20				
1306			84,2	5,11	547,19				
1307		- i	84,8	4,75	499,23				
1308		Z ·	89	4,89	539,15				
1309		0 N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	85,9	3,76	506,23				
1310		2 .	88,5	4,59	507,17				

N										
	R2-N NO R5									
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
1311		z - · ·	87,8	5,16	547,20					
1312			1,5	5,6	577,22					
1313		Z-F.	89,7	4,99	539,10					
1314		OMe N.	65,3	4,81	545,20					
1315			86,7	3,82	584,25					
1316		× ×	87,6	4,81	495,24					
1317		$\left\langle \begin{array}{c} z - \cdot \\ - \cdot \\ - \cdot \end{array} \right\rangle$	<u>.</u> 91	3,63	502,20					
1318			90,2	3,54	524,24					
1319		, s	85,4	4,91	639,22					
1320		2	85,7	5,21	591,23					
1321			90	5,19	577,22					

1.1 SWM 425 1

	N								
	R2 N N O R5								
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
1322		i.	87,9	4,87	529,22				
1323		Br N.	86,4	5	593,12				
1324		Z	87,5	5,01	569,16				
1325		0	89,7	4	536,23				
1326		Z ·	89,6	4,73	537,18				
1327		~~~	89,6	5,24	577,24				
1328			86,7	5,33	607,24				
1329		z - ·	90,6	5,1	569,10				
1330		OMe	62,1	4,17	467,23				
1331			92,8	3,23	506,28				
1332		N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	81,3	4,14	417,24				

		N								
	R2 N O R5									
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
1333		z - + ·	91,9	2,95	424,19					
1334			91,8	2,87	446,24					
1335		, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	78,7	4,31	561,19					
1336		\\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\	89,5	4,58	513,25					
1337			91,3	4,54	499,24					
1338		z - ·	80,3	4,24	451,23					
1339		Br. N.	77,6	4,37	515,12					
1340		Z-+·	85,7	4,37	491,18					
1341		O N .	92,3	3,34	458,25					
1342		Z + ·	90,8	4,05	459,19					
1343			79,9	4,63	499,25					

WO 01/07424 PCT/FR00/02095

- 223 -

	R2 N S	N N R5	·		
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
1344			76,6	4,75	529,24
1345		2 ·	91,9	4,45	491,13

<u> </u>		N								
	R2-N NO									
	\$.	R5								
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
1346		N →	56,9 + 24,5	4,07 + 4,2	417,23					
1347	-	FN-N-	64,6 + 24,4	4,98 + 5,1	526,30					
1348	F -	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	62,4 + 25,1	3,96 + 4,1	430,25					
1349	-		80,5	3,44	490,37					
1350	-	· ·	65,4 + 27,8	4,9 + 5,0	503,31					
1351	-	N-#	64,5 + 25,5	5,6 + 5,7	536,35					
1352		N_N-	86,8	3,3	509,30					
1353		" " " "	64,1 + 29,8	5,02.+ 5,1	537,26					
1354	F.		60,8 + 32,2	5,37 + 5,5	543,32					
1355	F.		59,6 + 31,5	5,24 + 5,3	545,30					
1356	-	Olde MeO N	61,6 + 24,8	4,69 + 4,8	527,31					

	R2-N N O R5									
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
1357	m		88,7	3,8	536,36					
1358	L		87,5	3,8	528,38					
1359	F	Z	58 + 25,2	4,12 + 4,3	417,27					
1360	m		68,1 + 24,5	5,22 + 5,3	529,31					
1361	m		64,8 + 23,1	5,12 + 5,2	535,19					
1362	" " " " " " " " " " " " " " " " " " "	N-F	61,9 + 21,6	5,46 + 5,5	535,23					
1363		F-\(\bigc\) N->	90,4	6,06	644,33					
1364	" " " " " " " " " " " " " " " " " " "	Z - ► · ·	89,7	5,31	548,24					
1365			84,3	4,5	608,34					
1366	F F F	2,	95,2	6,06	621,27					
1367	F F F	—————————————————————————————————————	90,9	6,6	654,4					

5. E. 545. J. 385. 1.2. E.

		N							
	R2 N	-N_0							
		R5	D	1 An (main)	T				
Ex.	R2		Pureté (%)	tr (min.)	[W+H]*				
1368	F F F	N N-	84,2	4,41	627,29				
1369		Z .	92,8	6,12	655,27				
1370	F F		91,9	6,4	661,33				
1371	F F F		93,2	6,3	663,32				
1372	F F F	MeO N.	87,3	5,9	645,32				
1373	F F		87,5	4,7	654,4				
1374			84,8	4,7	646,38				
1375	F F	Z /	71,8	5,53	535,23				
1376	F F F		94,2	6,28	647,32				
1377			91,6	6,25	653,22				
1378		N-	63 + 26,1	3,98 + 4,2	441,30				

	R2 N N O R5									
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
1379		F	64,5 + 28	4,8 + 5,0	550,36					
1380		· •-×	65,1 + 26,9	3,93 + 4,1	454,30					
1381		\right\{ \} \right\{ \} \right\{ \} \} \right\{ \} \} \right\{ \} \} \} \} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\	56,6 + 30,1	3,54 + 3,6	514,40					
1382		· ·	64,8 + 30,3	4,64 + 4,9	527,34					
1383		N	64,3 + 28,3	5,33 + 5,6	560,39					
1384		N N-	64,5 + 24,8	3,5 + 3,6	533,35					
1385		L L L L L L L L L L L L L L L L L L L	62,9 + 27,5	4,77 + 5,0	561,29					
1386			48,5 + 20,8	5,08 + 5,3	567,36					
1387			61,2 + 27,5	4,98 + 5,2	569,33					
1388		OMe N N	58,4 + 22,7	4,5 + 4,7	551,36					
1389			65,1 + 26,4	3,92 + 4,0	560,38					

The second second of the second secon

	N									
	R2-N N O R5									
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
1390			63,6 + 26,1	3,92 + 4,1	552,43					
1391		Z ,	64 + 27,3	4,01 + 4,2	441,30					
1392			66,2 + 28,9	4,96 + 5,2	553,35					
1393		2 0	62,8 + 26,6	4,84 + 5,0	559,23					
1394		Z Z	59,4 + 26,3	3,95 + 4,1	445,26					
1395		FN-N-	63,7 + 28,7	4,89 + 5,1	554,28					
1396		• 4-z	62 + 27,9	3,9 + 4,1	458,27					
1397		× × ×	58,9 + 28,7	3,48 + 3,5	518,35					
1398	· ·	2,	62,9 + 29,3	4,75 + 5,0	531,28					
1399		N-+	63,2 + 28,4	5,46 + 5,7	564,32					
1400	s ·	N - N	58,3 + 30,4	3,39 + 3,5	537,30					

N										
:	R2 N	N R5								
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
1401	s ·	n	61,8 + 28,3	4,88 + 5,0	565,23					
1402	-8		61,5 + 27,9	5,2 + 5,4	571,28					
1403	-5		62,2 + 29,5	5,09 + 5,3	573,28					
1404		MeO N N	60,6 + 26,7	4,54 + 4,7	555,30					
1405			59,2 + 31,8	3,86 + 4,0	564,32					
1406			59,3 + 31,2	3,86 + 4,0	556,37					
1407			49,3 + 21,7	4 + 4,2	445,26					
1408			64,4 + 29,7	5,07 + 5,3	557,28					
1409		2 0	61,7 + 27,9	4,96 + 5,1	563,20					
1410	0,14	N-	62,4 + 25,4	5,24 + 5,4	552,27					
1411	0,14	F-_N_N+	63,6 + 28,1	5,91 + 6,0	661,33					

		N								
	R2 N N O R5									
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*					
1412	O,N S	. 4-2	60,5 + 30,2	5,14 + 5,2	565,25					
1413	0,1	___________________	87,2	4,43	625,36					
1414	0,N	z .	60,9 + 31,9	5,88 + 6,0	638,30					
1415	0,N		61,1 + 31,2	6,47 + 6,6	671,37					
1416	0,1	N_N-	89,3	4,34	644,35					
1417	0,1	" \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	66,6 + 25,7	5,96 + 6,0	672,28					
1418	0,1N		65,1 + 25,4	6,25 + 6,3	678,35					
1419	0,1	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	63 + 27,5	6,13 + 6,2	680,32					
1420	O ₂ N	OMe N N	54,7 + 29,8	5,75 + 5,8	662,33					
1421	O,N S		91,7	4,71	671,38					
1422	0,N		89,3	4,72	663,41					

A STANDARD AND A STANDARD

	R2 N R5								
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
1423	0,14	7	49 + 23,9	5,34 + 5,4	552,26				
1424	0, N		64,1 + 27,2	6,18 + 6,2	664,34				
1425	O,N		62,3 + 27,3	6,13 + 6,2	670,25				

	R2 N N O R5									
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
1426			78,4	4,58	463,27					
1427		O N	53,4	4,48	471,23					
1428			86,2	3,67	526,29					
1429		OMe N -	86	4,58	542,25					
1430		N	84,9	4,98	546,21					
1431			42,9	3,26	494,27					
1432			84,4	4,14	522,26					
1433			83,2	4,72	570,25					
1434			87,1	4,04	530,22					
1435			45,6	3,16	464,25					
1436		Z .	85,6	4,4	475,20					

A CALL SAMPLES AND A CALL

Color of the State of the American State of the State of

	\\ \									
	R2-N O R5									
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
1437		F N	84,2	4,96	541,18					
1438		N-P	87,2	3,88	554,28					
1439		Z+.	84,5	4,39	437,23					
1440		F	33,8	5,34	593,17					
1441			9,5	4,7	463,24					
1442	2 - 0 - 3 - 1 - 0 - 1 - 1 - 0 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1		78,8	5,11	499,20					
1443	OMe OMe	N.	46,9	4,98	507,17					
1444	0 0 0		87,9	3,88	562,19					
1445	OMe CI	OMe N N-F	85,6	4,95	578,19					
1446	QM6 C ₁	CI N-P	84,9	5,3	582,14					
1447	QMe CI		49	3,45	530,19					

	Ņ				
		_			
	R2-N				
	\$ ~	R5			
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
1448	OMe CI		81,4	4,62	558,18
1449	o Me Ci		83	5,06	606,20
1450	OMe CI		84,9	4,42	566,15
1451	OMe CI	~ ~ ~ .	40,7	3,5	500,19
1452	\$ \$ \displaystyle \displaystyle \dinto \displaystyle \displaystyle \displaystyle \displaystyle \disp	L - Z	85,1	4,87	511,13
1453	\$ \\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	F O N	87,4	5,33	577,13
1454	OMe CI	-N-N-	85,6	4,08	590,24
1455	OMe CI	• • •	54,9	4,92	473,21
1456	OMe CI	F	43	5,66	629,13
1457	OMe Ci		17,2	5,2	499,20
1458			77,6	4,3	479,20

	~~~~								
	R2 N N N N N N N N N N N N N N N N N N N								
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
1459		○ N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	55,3	4,2	487,18				
1460			85,2	3,32	542,22				
1461		OMe N-P	87	4,22	558,19				
1462		N-F	85,9	4,64	562,14				
1463			82,9	2,74	510,23				
1464			81,6	3,84	538,20				
1465			84,1	4,41	586,21				
1466			85,5	3,66	546,16				
1467		N	49,3	2,8	480,20				
1468		z + ·	81,7	4,11	491,15				
1469		F F O N	83,7	4,71	557,14				

	R2-N N O R5								
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*				
1470		N-P	82,2	3,59	570,24				
1471		, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	66,1	4,11	453,19				
1472		, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	29,5	5,12	609,14				
1473			9,9	4,44	479,20				
1474			82,8	5,36	491,28				
1475		N.	58,2	5,29	499,26				
1476			86,5	4,37	554,27				
1477		OMe N N -=	86,6	5,33	570,26				
1478		C1 N	84,1	5,67	574,20				
1479			70,3	3,89	522,29				
1480			84,2	4,94	550,28				

		)			
	R2 N S	)   			
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
1481	10		84,5	5,44	598,26
1482			86	4,84	558,24
1483		~~~~.	50,1	3,93	492,29
1484		L Z → .	82,5	5,23	503,25
1485		F N	79,3	5,68	569,19
1486		N -P	87,3	4,51	582,31
1487		, z + ·	79,7	5,22	465,25
1488		Z - V - V - V - V - V - V - V - V - V -	26,1	6,06	621,20
1489			16,1	5,51	491,28
1490	F .		77	5,02	453,22
1491		N.	48,4	4,88	461,16

	R2 N	) R5			
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
1492	F ·		83,3	3,74	516,22
1493	F.	OMe N-	84,6	4,85	532,2
1494	F		84,4	5,23	536,15
1495	F .		69,9	3,29	484,23
1496	F .		79,5	4,51	512,22
1497	F .		81,9	4,96	560,17
1498	F.		85,5	4,29	520,16
1499	F .		67,7	3,32	454,19
1500	F .	Z + .	82,7	4,78	465,14
1501	-	F F O N	82,1	5,26	531,13
1502	F .	N	84,8	3,95	544,22

R2-N O R5						
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺	
1503	-	, 4-2	77,5	4,83	427,16	
1504	F .	Z+.	24	5,6	583,11	
1505	F .		17,7	5,12	453,21	

	N				<del> </del>
	>				
	R2-N N	O R5			
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*
1506	Q.O	\( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \) \( \)	89,7	5,52	596,26
1507	Q.O.	N	87,2	5,37	562,23
1508		50-	77	4,62	583,26
1509	Q.O		89,1	3,7	579,25
1510		~	88,6	5,32	535,23
1511		-non0	87,6	4	570,27
1512	F———	N	88	5,12	474,19
1513	F—CI	O ₂ N — N N - ►	90,5	5,09	519,14
1514	F—CI	CH	91,2	5,7	505,1
1515	F—CI		88	3,74	475,17
1516	F———		86,7	5,58	487,20

R2 N N O R5						
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺	
1517	F		88,3	3,88	532,18	
1518	-		90,4	3	487,27	
1519	-	~	92,8	4,86	443,21	
1520		-000	87,8	3,58	478,28	

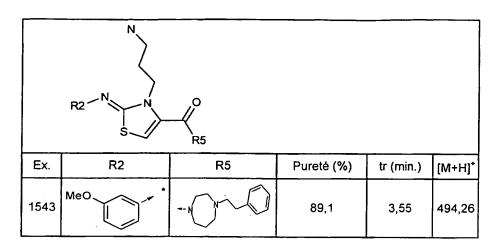
...

-----

	. N				
	5				٠
	R2 N	<b>~</b> (°			
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]
1521	+	_\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	90,4	5,2	478,28
1522	-	-100	79,8	5,37	488,26
1523	+	0,1N-(	90,3	5,13	523,27
1524	-	CI—(	81,2	5,7	509,2
1525	+		91	3,88	479,26
1526	+		91,5	5,62	491,29
1527	+		91,1	4,1	536,28
1528		- N N-(F)	91,9	5,68	546,25
1529	+-	N N CI	92	5,54	512,24
1530	-		91,4	3,7	529,3
1531	+		92,4	5,49	485,23

Williams Williams Control

	N				
	R2 N N	O 			
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
1532	+	-0	89,4	. 4,2	520,28
1533	MeO .	N	90,1	4,56	452,20
1534	MeO .		76,8	4,76	462,18
1535	MeO	0 ₂ N-\(\bigce\)-\(\bigce\)\(\rightarrow\)	92,5	4,58	497,22
1536	MeO .		93,4	3,21	453,21
1537	MeO .		91,2	5,04	465,22
1538	MeO		92,7	3,44	510,22
1539	MeO	4-10 V	89,6	5,14	520,18
1540	MeO	N CI	90,2	4,93	486,17
1541	MeO .		89,4	2,98	503,26
1542	MeO		90,9	4,84	459,18



18,176,1 av. 1,67

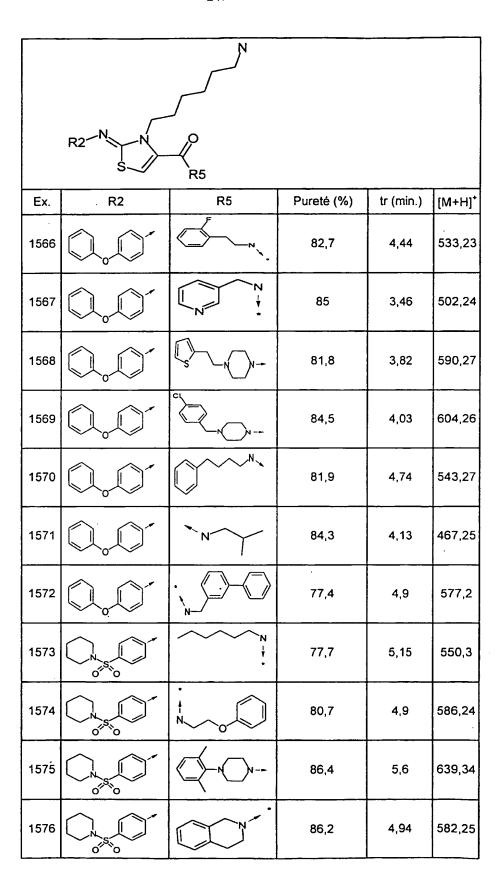
2007 SPE Le arbis des construées des conferts

	N						
:	R2-N	R5					
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*		
1544		`N \	83,5	4,19	425,25		
1545		·	78,8	5,1	535,25		
1546			79,7	4,67	484,23		
1547		~~~~	88	5,46	537,27		
1548			87,4	4,72	480,22		
1549			82	4,94	494,23		
1550		F N	89,6	4,92	522,18		
1551			86,9	5,03	599,27		
1552		~ .	84,3	4,7	486,20		
1553	0.	2	82,7	3,36	455,18		
1554	9.	\$_\n_\n\	82	3,68	543,20		

·						
	R2-N N	Q R5			•	
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (mín.)	[M+H]*	
1555	O	c	86,7	3,91	557,20	
1556		O	80,9	5,06	496,26	
1557	O.N.	N	83,1	4,35	420,21	
1558			87,5	5,2	530,22	
1559		Z ·	76,7	4,62	495,27	
1560		· • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	80,9	4,44	531,25	
1561		~i~-	85,7	5,16	584,30	
1562			85,4	4,51	527,25	
1563	0.0		82,1	4,66	541,25	
1564		F .	87,4	4,66	569,19	
1565			82,9	5,03	646,34	

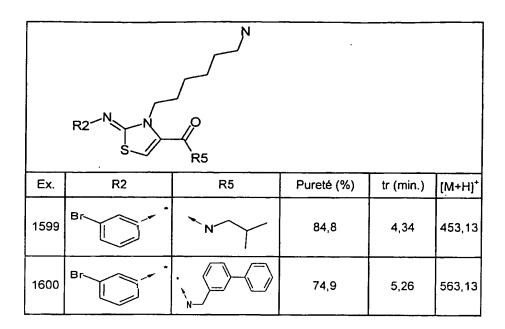
WO 01/07424

3 3 PCT/FR00/02095



	N						
	R2-N N	O R5					
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺		
1577			82	5,17	596,28		
1578		F .	89,7	5,14	624,22		
1579	ON SO		86,1	5,22	701,35		
1580		~ .	85,1	4,92	588,23		
1581		Z:	81,7	3,67	557,23		
1582			81	3,9	645,32		
1583		c.	85,2	4,12	659,31		
1584		N.	82,4	5,26	598,26		
1585		_N	83,6	4,62	522,25		
1586		·	85,3	5,39	632,29		
1587	Br	. 2	82,8	4,94	481,16		

N						
	R2-N N O R5					
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*	
1588	Br .		84,3	4,71	517,16	
1589	Br	~~~~	89,6	5,54	570,16	
1590	Br		87,8	4,78	513,13	
1591	Br	\\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\	85,2	4,99	527,15	
1592	Br	F .	90,9	4,98	555,07	
1593	Br		88,1	5,21	632,22	
1594	Br	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	86,9	4,72	519,10	
1595	Br *	× ;	87,4	3,47	488,12	
1596	Br .	\$_\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	82,5	3,82	576,16	
1597	Br	c	86,1	4,06	590,12	
1598	Br		85,1	5,08	529,16	



	N								
	R2 N N O R5								
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
1601		Z - · ·	88,1	3,87	409,24				
1602			90,1	4.0	423,26				
1603		Z → +	60,2	4,1	443,21				
1604		۳	91	3,9	427,24				
1605		L	57,6	4,4	493,23				
1606		Z	48,1	4,12	423,27				
1607		Z - · ·	45,1	4,2	443,22				
1608		F F O	60,8	4,49	493,24				
1609		O ₂ N N	54,5	3,98	454,26				
1610		Z·	84	4,19	443,23				
1611		F	92,8	4,49	493,25				

	N								
	R2-N-N	O ( R5							
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
1612		Z ·	86,2	4,51	477,21				
1613		Z ·	84,1	4,84	545,22				
1614		Z	77,7	4,34	459,30				
1615		Z :	90,6	3,95	423,29				
1616			91,8	4,6	499,35				
1617		Z	91,9	4,86	519,27				
1618			62	4,6	545,3				
1619			91,7	4,28	449,32				
1620		~ · ·	63,1	4,62	483,29				
1621		Z - ·	83,8	4,41	431,26				
1622		N.	64,2	4,55	445,26				

	N									
	R2-N N	O ( R5								
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
1623		~ ~ ~ · · · · · · · · · · · · · · · · ·	48,9	4,66	465,21					
1624		Z-**	89	4,46	449,27					
1625		L	56,7	4,94	515,24					
1626		Z	78,4	4,65	445,25					
1627		2	44,5	4,72	465,21					
1628		z ·	84,7	5,01	515,24					
1629		02N	73,9	4,5	476,27					
1630		z ···	76,8	4,74	465,21					
1631		F F N	88,6	5,02	515,24					
1632		Z ·	90,6	5,05	499,19					
1633		F F F	89,4	5,35	567,21					

	N								
	R2-N-N	O ( R5							
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
1634		Z	80,6	4,88	481,28				
1635		Z +:	90,6	4,49	445,26				
1636		2**	91,1	5,14	521,28				
1637		Z:-	91,2	5,38	541,23				
1638			90	5,1	567,3				
1639		>,	92,9	4,84	471,28				
1640			88,3	5,13	505,28				
	N								
	R2 N O R5								
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
1641		Z	83,5	3,86	423,29				

	N								
	R2 N N O R5								
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*				
1642		N.	81,9	4	437,30				
1643		Z + :	81,1	4,07	457,25				
1644		Z-+:	89,9	3,89	441,27				
1645		u	91,5	4,35	507,27				
1646		, z	70,6	4,08	437,31				
1647		C	73,2	4,14	457,26				
1648		F	91,7	4,42	507,27				
1649		021	61,9	3,96	468,26				
1650		CI Z	82,6	4,16	457,25				
1651		F F N	78,5	4,46	507,26				
1652		C Z	80	4,46	491,21				

		N			
	R2-N-N	O ├── R5			• .
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
1653		E E E	80,7	4,78	559,24
1654		2:	90,3	4,28	473,33
1655			91,4	3,93	437,30
1656		2	93,5	4,55	513,33
1657		2	92,8	4,82	533,27
1658			58	4,5	559,3
1659		N	92,1	4,24	463,32
1660			92,2	4,53	497,29
1661		2-:	36,9	4,42	445,25
1662	•	O'N.	31	4,56	459,28
1663		2	38,9	4,67	479,24

	N								
	R2-N N O R5								
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*				
1664		L - Z - + 1	43,4	4,47	463,27				
1665		L Z	47,9	4,98	529,2				
1666		× :	32,1	4,66	459,28				
1667	•	C Z ·	23	4,74	479,23				
1668		F F O	38,1	5,02	529,25				
1669	-	O ₂ N N	35,5	4,51	490,27				
1670		C Z ···	47,1	4,74	479,23				
1671		F F N	37,1	5,04	529,25				
1672		Z	60,9	5,07	513,19				
1673		F F F	82,8	5,34	581,23				
1674	<b>J</b> .	Z	20,5	4,91	495,27				

	R2 N N O R5							
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*			
1675		Z:	72	4,52	459,28			
1676		2	91,1	5,14	535,30			
1677		2	89,3	5,4	555,23			
1678			52	5,1	581,3			
1679		\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	91,3	4,84	485,31			
1680		\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	71,7	5,14	519,29			

	. N								
	R2-N N	O ( R5							
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
1681		, JE N	72,7	4,26	471,34				
1682		HN	76,3	4,36	485,34				
1683		NH NH	51,6	4,47	485,33				
1684		Z Z	33,6	4,39	501,32				
1685		HZ HF	79,9	4,7	539,29				
1686		H N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	76	4,77	555,28				
1687		HN .	53,2	4,34	489,30				
1688		C HN	59,2	4,51	505,27				
1689		HN Br	74,7	4,57	549,21				
1690		, E	82	4,84	547,34				
1691		HN	68,8	4,49	485,32				

		N			
	R2-N N	O R5			
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*
1692		HN O	73,4	4,25	501,37
1693		F F F	75,0	4,83	555,27
1694	<u>.</u>	HN F	44,5	4,39	489,30
1695		HN Ci	42,7	4,57	505,25
1696		HN	79,8	4,97	547,32
1697	<u> </u>	HN	78,9	4,56	499,39
1698		HN	70,8	4,27	531,36
1699		HN	77,5	4,35	507,33
1700		HZ	78,9	4,34	507,33
1701		HN	75,8	4,27	507,32
1702	$\bigcirc$	HN	74,9	4,41	507,32

	R2 N N O R5							
Ex.	R2	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
1703		F F	75,3	4,49	507,29			
1704	·	G C	73,5	4,75	539,22			
1705	·	, HN NH	82,9	4,7	521,31			

			Ŗ1	<del></del> ,,	<del></del>			
	$N \sim N$ .0							
			<i>&gt;</i> —					
	N	<b>&gt;</b>	R5					
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*			
1706	*	N	87,3	3,8	448,31			
1707	*	CI N	86,0	4,3	482,24			
1708	·	· • · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	90,0	2,4	370,24			
1709	•	Z. + ·	76,6	3,88	387,26			
1710	*	Z - • ·	53,2	3.0	394,2			
1711	,	N	91,2	2,3	449,29			
1712	•	\(\frac{1}{N}\).	87,7	4,13	443,29			
1713	*		88,3	3,7	419,28			
1714	*		70,8	3,5	437,25			
1715			87,0	4,4	469,30			
1716	-	Bi N.	82,5	4,12	485,20			

	$ \begin{array}{c c}  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & \\  & & & \\  & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & & \\  & & \\$								
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
1717	•		88,1	2,59	428,29				
1718	**		88,7	2,8	490,35				
1719	*	Z	79,0	4,68	529,23				
1720		N.	78,0	3,94	399,29				
1721	· ·	N-F	87,4	3,7	480,32				
1722		N	83,1	4,14	514,28				
1723		·	89,1	2,44	402,24				
1724	,°		81,5	3,73	419,3				
1725		Z + .	56,1	3.0	416,2				
1726	· ·	N ->-	90,1	2,3	481,33				
1727	· .		87,3	3,96	475,31				

A State Control of the second of the second

R1 N N O								
	N	S	R5					
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*			
1728			75,2	2,9	448,3			
1729			85,7	3,61	451,29			
1730		° · ·	74,5	3,37	469,28			
1731			83,7	4,22	501,32			
1732		B	86,7	3,95	517,20			
1733	0	المرابع المراب	80,6	2,61	460,32			
1734	0		80,8	2,8	522,35			
1735	,°		74,0	4,48	561,23			
1736		, z	81,2	3,8	431,31			
1737	cı Ci		87,1	4,76	546,27			
1738	ci .		.85,5	5,16	580,24			

			Ŗ1							
	$N \sim N$									
	N S R5									
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
1739	cı .	- <del> </del>	85,5	3,72	468,24					
1740	ci ·	Z .	82,1	4,74	485,29					
1741	CI	2 .	80,7	3,04	492,24					
1742	CI .	N → N →	87,7	3,4	547,28					
1743	CI		81,9	4,96	541,23					
1744	CI		55,2	2,9	514,27					
1745	CI		87,2 ·	4,7	517,25					
1746	CI		73,7	4,39	535,21					
1747	CI CI	~ · ·	84,3	5,22	567,25					
1748	cı .	Br N.	74,7	4,9	583,16					
1749	ci .	الم الم	76,8	3,53	526,28					

$\mathbb{R}^{1}$									
	N S R5								
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
1750	cı .		84,3	3,7	588,34				
1751	cı	7 7 7	74,4	5,41	627,20				
1752	cı	Ž.	80,9	4,88	497,31				
1753		N -►	83,4	4,53	516,2				
1754		N	83,2	4,96	550,24				
1755		\\ \	84,1	3,39	438,25				
1756	F	\	84,7	4,71	455,28				
1757		\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	56,6	2,8	462,24				
1758	F	N	85,0	3.0	517,30				
1759		N	84,6	4,9	511,26				
1760	F.	ON N	82,1	2,8	484,3				

	R1 N N O									
	N R5									
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺					
1761			84,4	4,44	487,27					
1762	<u></u>	°	52,0	4,3	505,23					
1763	<u></u>		84,5	5,12	537,28					
1764		Br	81,5	4,93	553,17					
1765	-	0=	80,2	3,34	496,29					
1766	F .		85,9	3,5	558,31					
1767		Z + .	53,4	5,39	597,22					
1768	F.		81,6	4,81	467,29					
1769		N -►	83,5	3,5	540,32					
1770		CI N-F	82,4	5,01	574,27					
1771		. 4-2	80,9	3,72	462,30					

	N S R5								
Ex.	R1		R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
1772		<u>.</u>	, i	77,9	4,78	479,36			
1773		<u></u>	Z .	79,3	3,11	486,32			
1774		<u></u>	N N -►	85,0	3,4	541,35			
1775		<u></u>	,	85,3	4,9	535,31			
1776		· • ·		74,9	3.0	508,34			
1777		· /		83,9	4,58	511,33			
1778		\		69,1	4,4	529,3			
1779		<u> </u>	N	83,1	5,1	561,3			
1780		\-·	Br N.	81,8	4,9	577,23			
1781			المراجعة الم	83,6	3,64	520,34			
1782	0~	/		80,9	3,7	582,4			

$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$							
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*		
1783		Z-y	68,0	5,34	621,28		
1784		Z	76,3	4,85	491,36		

	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·								
	N	/	p						
s R5									
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
1785		, .	77,9	4,44	435,25				
1786		N .	78,8	4,83	437,30				
1787		0 N -►	79,5	3,13	464,27				
1788		N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	80,3	3,28	526,38				
1789		0,N-√N-►	86,6	4,67	543,32				
1790		2	74,8	2,9	458,32				
1791			81,7	3,99	508,34				
1792			86,9	5,41	526,38				
1793		F - Z + .	86,4	4,85	511,27				
1794			82,2	5,07	533,35				
1795		N ₀ ,S ₀ ,O	83,1	3,55	536,28				
1796		· i	82,3	4,66	471,3				

	N $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$								
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
1797		F N	86,3	4,41	461,31				
1798			85,1	4,95	505,33				
1799		S N-P	76,0	3,5	532,3				
1800		Zim	81,1	4,87	483,34				
1801	<u> </u>	N	68,62	3,96	387,33				
1802	<u> </u>		73,4	4,39	389,33				
1803	•	N	81,2	2,57	416,32				
1804	•		79,2	2,9	478,3				
1805	•	0,N-\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	83,2.	4,26	495,34				
1806	<u></u>	Z+.	70,2	2,5	410,3				
1807	<u></u>	YN.	73,3	3,6	460,37				
1808	<u> </u>	~~~~	75,0	5,01	478,39				

PCT/FR00/02095

	$N \longrightarrow N \longrightarrow$								
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
1809		" \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\	70,3	4,45	463,31				
1810	<u> </u>		83,9	4,73	485,37				
1811	•	N. 55.0	76,5	3,14	488,31				
1812		\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	79,1	4,28	423,35				
1813	<u></u>	F .	79,2	3,99	413,29				
1814	1		75,5	4,55	457,33				
1815	<u>;</u>		67,7	3,1	484,3				
1816		2,	62,7	4,44	435,33				
1817		N	85,7	5,02	471,33				
1818			70,2	5,31	473,37				
1819		N - ►	86,6	3,59	500,35				
1820	05		83,8	3,7	562,4				

	N $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$								
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
1821		0,N-√N-N-►	88,5	5,04	579,32				
1822		Z*.	39,8	3,3	494,3				
1823			85,8	4,55	544,33				
1824		~~~	86,4	5,78	562,36				
1825		F	84,3	5,27	547,25				
1826			69,7	5,58	569,32				
1827		N.S.O.	70,3	4,17	572,27				
1828		, i	85,4	5,17	507,34				
1829		Z-• :	82,3	4,91	497,28				
1830			82,4	5,41	541,29				
1831		\(\rightarrow\) \(\rightarrow	79,4	3,8	568,3				
1832		z	86,9	5,31	519,33				

	N $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$							
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
1833	CI	N .	86,3	4,99	455,27			
1834	CI	N + .	84,5	5,3	457,30			
1835	cı	N	88,3	3,42	484,27			
1836	ci		83,6	3,65	546,29			
1837	ci	0,NN	8,88	4,91	563,24			
1838	CI	2+.	65,2	3,3	478,24			
1839	CI		87,6	4,5	528,30			
1840	CI	<b>⟨</b> -\-	90,4	5,68	546,30			
1841	CI	" → ·	82,8	5,31	531,23			
1842	CI		68,2	5,57	553,28			
1843	CI	N_5500	72,4	4,11	556,21			
1844	CI	Z:	83,9	5,15	491,29			

PCT/FR00/02095

	,,	R1 N N C	)				
N S R5							
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺		
1845	ci	F .	86,4	4,93	481,27		
1846	c		86,3	5,29	525,25		
1847	cı	S N-	82,6	3,7	552,3		
1848	CI	Zh	88,1	5,3	503,29		
1849	ОМе	N	82,9	4,25	451,32		
1850	OMe .	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	82,1	4,64	453,35		
1851	OMe	N	85,6	2,72	480,33		
1852	OMe		82,9	3,16	542,35		
1853	OMe .	0,N-\(\)\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	87,7	4,28	559,29		
1854	ОМе	Z	75,3	2,82	474,33		
1855	OMe	× × ×	84,4	3,83	524,32		
1856	OMe .	~~~	87,0	5.0	542,36		

		<del> </del>						
	N $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$							
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
1857	OMe .	F - Z	82,6	4,73	527,28			
1858			65,8	5,01	549,31			
1859	ОМе	N.S.O.	76,4	3,49	552,26			
1860	ОМе		80,4	4,54	487,35			
1861	OMe .	F .	81,3	4,28	477,30			
1862	OMe ·		79,9	4,59	521,29			
1863	OMe .	S N-	77,5	3,2	548,3			
1864	OMe	No.	86,5	4,65	499,32			

N S R5						
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺	
1865	<u>.</u>	O _N .	84,7	4,94	435,29	
1866		N.	85,0	4,66	443,26	
1867			26,2	4,82	494,26	
1868		FN-N-	88,4	4,8	502,28	
1869			83,6	5,48	519,28	
1870		\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	63,17	5,3	451,33	
1871			91,1	3,4	542,3	
1872		s	35,7	4,48	435,20	
1873		~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	88,8	3,8	502,26	
1874		N	87,1	5,41	533,29	
1875	<u> </u>	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	89,5	5,14	513,22	
1876	<u> </u>	~ · · ·	47,8	4,82	455,24	

$ \begin{array}{c c}  & R1 \\  & N \\  & N \end{array} $						
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺	
1877			77,1	5,32	521,24	
1878			81,8	5,31	505,26	
1879			19,7	4,37	395,24	
1880		r	61,4	5,14	511,22	
1881		, v	82,7	4,95	463,31	
1882		N.	82,2	4,71	471,27	
1883			67,2	4,84	522,26	
1884		F	87,7	4,9	530,28	
1885			79,4	5,54	547,28	
1886		\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	8,08	5,3	479,34	
1887			88,9	3,6	570,24	
1888		5 7 .	30,2	4,53	463,23	

	N	N N	O 'R5		
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*
1889		~~~~	88,9	3,98	530,26
1890			84,2	5,42	561,30
1891		F F F	75,8	5,17	541,22
1892		N.	85,8	4,86	483,28
1893			71,7	5,33	549,26
1894		22.	86,6	5,34	533,29
1895			54,1	4,43	423,28
1896		F, N	47,7	5,16	539,26
1897	MeO MeO	N-A	74,6	4,44	509,30
L1	MeO MeO	○ N _x	77,6	4,2	517,27
1899	MeO MeO	N-=	38,8	4,53	568,26
1900	MeO MeO	F-__N->	80,1	4,5	576,3

N $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$					
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
1901	MeO MeO		72,3	5,17	593,30
1902	MeO MeO		77,0	4,88	525,34
1903	MeO MeO		80,5	3,3	616,3
1904	MeO MeO	° , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	34,6	4,03	509,21
1905	MeO MeO		81,3	3,6	576,2
1906	MeO T	ž.,	77,1	5,04	607,31
1907	MeO MeO	2 · · ·	79,6	4,76	587,24
1908	MeO MeO	,	77,8	4,38	529,28
1909	MeO .		78,0	4,95	595,28
1910	MeO MeO		81,1	4,88	579,29
1911	MeO .		32,4	3,89	469,29
1912	MeO .	F, N.	49,3	4,7	585,26

	N	N R1	O // R5		
Ex.		R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
1913	Cı	N. ■	87,0	5,59	503,20
1914	CI	N.	88,5	5,3	511,15
1915	Cı	N-F	69,5	5,28	562,16
1916	CI	F	89,4	5,3	570,1
1917	CI		79,1	5,98	587,17
1918	CI	N ·	82,4	5,84	519,23
1919	CI		89,5	3,9	610,1
1920	G	s N	27,2	5,12	503,11
1921	G		88,6	4,41	570,13
1922	CI	N.,	86,4	5,91	601,19
1923	o c	F F F 7	84,9	5,66	581,11
1924	ci	~ · ·	86,4	5,44	523,13

	N	N R1	O // R5		
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]
1925	CI		61,9	5,81	589,16
1926	a	2	84,7	5,85	573,15
1927	CI	, N	36,8	5,1	463,16
1928	CI	F N	76,4	5,68	579,13
1929		N.	79,4	4,65	415,30
1930	•	N.	84,5	4,41	423,29
1931		N-F	44,0	4,62	474,29
1932		F-\(\)\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	86,1	4,65	482,3
1933	<u>.</u>		78,5	5,33	499,31
1934			79,6	5,06	431,33
1935	<u></u>		84,6	3,4	522,30
1936		s N	54,6	4,2	415,21

		R1	.0		
	N	Ţ >	, R5		
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
1937	·	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	85,4	3,7	482,29
1938	·	N.,	83,5	5,21	513,32
1939		F F 0 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7 7	85,7	4,92	493,24
1940		N.	83,0	4,58	435,29
1941	•		75,1	5,1	501,31
1942	•	2:-	88,2	5,1	485,31
1943	<u>'</u> !		76,1	4,08	375,28
1944		F N:	81,1	4,9	491,28

R1							
N S N O R5							
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*		
1945		N-►	84,3	4,24	512,26		
1946		N	85,4	3,63	514,25		
1947		~~~~	86,8	3,1	526,27		
1948		FN-N-	87,7	4,32	530,23		
1949		0 ₂ N-\(\big  \)N-\(\big  \)	87,5	4,24	557,23		
1950		N N -►	8,88	2,9	513,26		
1951		~~~~	84,5	4,92	540,28		
1952		N	87,7	4,49	526,27		
1953			62,5	3,66	567,26		
1954		0-(N-N-N-	. 89	4,08	542,26		
1955		N-=	87,7	4,38	530,24		
1956		N_N-	82,4	2,7	513,28		

R1 ,0								
	S R5							
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
1957		NO ₂	87,7	4,31	557,23			
1958		~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~	91,0	4,44	556,27			
1959		N-N-N-	80,7	3,44	514,25			
1960			68,6	4,67	535,24			
1961		N-►	85,3	4,32	526,27			
1962		N N-	83,0	3,75	528,25			
1963		~~~~	88,7	3,28	540,28			
1964		F	86,8	4,37	544,25			
1965		0 ₂ N-{\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N-\bigs_N	89,4	4,29	571,24			
1966		N N->	86,9	3,1	527,25			
1967		N	86,1	4,94	554,29			
1968		N	87,6	4,54	540,27			

			<del> </del>		
		N	,o		
	N	s	(/ R5		
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.	) [M+H]
196	9	N → N	65,4	3,76	581,27
1970		0-\(\)\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	86,3	4,16	556,28
1971		F N N-	86,0	4,43	544,25
1972		N_N-	83,2	2,8	527,3
1973		NO ₂	84,8	4,38	571,24
1974		~~~~	87,8	4,5	570,28
1975		N N N -►	80,9	3,55	528,26
1976		N-L	62,7	4,71	549,27
1977		<u>N_N-</u> ►	85,7	4,41	526,29
1978		$N \rightarrow N$	84,2	3,82	528,27
1979		N	87,4	3,28	540,28
1980		F-\(\)\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	86,6	4,47	544,24

$N \sim N \sim N$									
N S R5									
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
1981		0 ₂ N-\(\bigce\)-N\(\cdot\)-\(\cdot\)	86,4	4,38	571,24				
1982		N N-	85,9	3,1	527,27				
1983		N	85,3	5,06	554,28				
1984		N	85,3	4,66	540,28				
1985			60,8	3,8	581,28				
1986		0	86,1	4,25	556,28				
1987		<b>₽</b> N →	86,4	4,54	544,25				
1988		N_N-N_N-	75,9	2,86	527,28				
1989		NO ₂	86,5	4,46	571,24				
1990		0 - √ N	88,4	4,6	570,29				
1991		N	79,8	3,62	528,27				
1992		N-F	63,2	4,82	549,26				

		R1						
		$\searrow$ $N$	,o					
S R5								
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
1993	OMe OMe	<u></u>	81,8	4,15	572,25			
1994	OMe OMe		81,0	3,58	574,25			
1995	OMe OMe	N	83,5	3,08	586,3			
1996	OMe OMe	F-\(\bigc\)-N\(\cdot\)N ->	84,3	4,2	590,27			
1997	OMe .	O ₂ N-\(\big  \)N-\(\big  \)	85,3	4,12	617,26			
1998	OMe OMe	N->-N	86,1	2,91	573,28			
1999	OMe OMe	~~~	85,5	4,74	600,31			
2000	OMe OMe	N	87,3	4,37 	586,28			
2001	OMe COME	~~~~~	68,4	3,6	627,28			
2002	ome ome	0-(	85,4	3,98	602,28			
2003	OMe OMe	F N N	83,1	4,26	590,27			
2004	OMe OMe	N_N-	84,5	2,7	573,26			

		R1							
N									
	N S R5								
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
2005	OM e	NO ₂	85,9	4,2	617,27				
2006	OMe OMe	0-/ N	86,9	4,32	616,31				
2007	OM O	N	81,2	3,4	574,24				
2008	0 × 0	SN-	69,0	4,54	595,29				
2009		N	82,1	4,72	574,25				
2010		$N \rightarrow N$	80,1	4,15	576,27				
2011		~~~~	83,9	3,53	588,27				
2012		F	80,8	4,78	592,26				
2013		O ₂ N-\(\bigver_N - \bigver_N	83,0	4,68	619,26				
2014		N	85,6	3,35	575,25				
2015	-	~~~~~	82,9	5,41	602,30				
2016		N	81,9	4,96	588,26				

	N $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$								
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
2017		N	58,6	4,09	629,29				
2018		0	81,7	4,53	604,27				
2019		F N N-	81,4	4,84	592,26				
2020		N_N-	78,7	3,06	575,31				
2021		NO ₂	83,9	4,74	619,25				
2022			82,6	4,89	618,29				
2023		N-N-N-N-	79,5	3,9	576,27				
2024		SN-	64,2	5,15	597,27				

	R1 N N O								
N S R5									
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
2025		N->	88,8	4,94	574,23				
2026		F-\(\bigc\)N->	88,4	4,96	592,25				
2027		0 ₂ N-\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	87,7	4,86	619,24				
2028		N-N-N-	89,7	3,61	575,2				
2029		N->	70,4	5,13	571,25				
2030		~~~	88,0	5,58	602,28				
2031		N	87,8	5,15	588,26				
2032			76,5	4,24	629,28				
2033		0-{\rightarrow\n-\n-\n-\n-\n-\n-\n-\n-\n-\n-\n-\n-\n-\	8,88	4,7	604,27				
2034		F N N-	88,3	5,04	592,25				
2035		NO ₂	89,5	4,96	619,24				
2036		F N N-	87,5	5,41	642,26				

	N	N R1	O R5		
Ex.	<del></del>	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
203	7 00	F	88,9	5,12	610,24
2038		~~~~~	89,4	5,07	618,27
2039		F-NO ₂	88,7	5,42	687,24
2040		N →	87,7	3,68	580,30
2041		N	85,2	4,89	574,23
2042		F-\(\)\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	84,4	4,9	592,25
2043		O ₂ N-\(\bigc\)-N\\N-\	84,7	4,78	619,23
2044		N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	89,0	3,58	575,25
2045		N+	61,5	5,16	571,22
2046		~~~~	83,2	5,57	602,28
2047		<u></u>	84,4	5,1	588,25
2048	OT'		73,2	4,25	629,27

R1 N N O									
N S R5									
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
2049		0-{	85,5	4,64	604,26				
2050		F N N	85,6	4,99	592,2				
2051		NO ₂	85,7	4,93	619,24				
2052		F N N-	86,2	5,34	642,25				
2053		FN-N	85,1	5,06	610,23				
2054			84,6	5,06	618,27				
2055		$F \xrightarrow{F} NO_2 N - F$	85,4	5,37	687,23				
2056		NN-NN-	85,8	3,68	580,30				
2057		N	68,0	4,37	528,26				
2058	0	F-(N	86,3	4,41	546,22				
2059		O₂N-{_}N-\N-\	88,1	4,32	573,19				
2060	0	N	86,1	3	529,25				

		Ŗ1			
		$\searrow$ $N$ $N$	,o		
	N	s	{\rightarrow} R5		
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*
2061		N->	67,2	4,56	525,25
2062		N	91,2	4,98	556,26
2063		N	87,8	4,56	542,26
2064			75,6	3,73	583,23
2065		0-(N-	88,7	4,16	558,23
2066	0	F N N -	88,4	4,46	546,22
2067		NO ₂ N	87,4	4,4	573,20
2068		F N N->	87,7	4,88	596,21
2069		F——NN	87,9	4,56	564,21
2070		~~~	87,5	4,51	572,26
2071		F NO ₂ N -=	88,8	4,91	641,20
2072		NN- <b>-</b>	86,2	3,08	534,27

	N $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$ $N$								
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
2073		N->	71,7	4,78	562,25				
2074		FN-N-	82,1	4,8	580,23				
2075		0 ₂ N-__\N-	82,6	4,68	607,23				
2076		N-N-N-	79,5	3,4	563,21				
2077		N- <b>-</b>	67,5	4,92	559,23				
2078			83,0	5,39	590,27				
2079		N	82,5	4,98	576,26				
2080			42,5	4,1	617,23				
2081		0-(N	86,9	4,58	592,26				
2082		N	82,5	4,88	580,23				
2083		NO ₂	81,4	4,77	607,23				
2084		F	82,3	5,24	630,26				

$ \begin{array}{c}                                     $								
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*			
2085		F	83,5	4,97	598,20			
2086			81,6	4,93	606,28			
2087		$F \xrightarrow{F} NO_3$	82,7	5,25	675,23			
2088		N-M	84,4	3,4	568,26			
2089		<b>N</b> -►	67,0	4,64	562,24			
2090		F-\(\bigc\)N-\(\bigc\)	83,0	4,66	580,23			
2091	CC:	O ₂ N-\(\bigc\)_N\-\	83,6	4,54	607,22			
2092		N N -	82,5	3,3	563,25			
2093		N- <b>-</b>	84,2	4,8	559,22			
2094		N	86,2	5,21	590,29			
2095		N	83,2	4,82	576,28			
2096			62,8	3,99	617,26			

N $N$ $N$ $N$ $N$								
	N	) s_//	R5					
Ex.	R1	R5	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
2097		0	86,0	4,44	592,2			
2098		F N N-	85,8	4,72	580,25			
2099		NO ₂	84,0	4,62	607,23			
2100		F F N N->	83,4	5,09	630,26			
2101		F-\(\bigc\)N-*	84,8	4,8	598,21			
2102			83,7	4,78	606,29			
2103		F - NO ₂ N-•	83,6	5,1	675,24			
2104		N	5,6	3,05	568,28			

	R2 N O R5								
Ex.	R5	R2	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
2105	"N NH2	<u>-</u>		81,5	4,9	468,27			
2106	NH ₂	G ·		81,4	5,01	465,28			
2107	* N NHz	ÇĪ.		77,3	5,34	505,31			
2108	N/VNH ₂	1		73,5	4,7	447,29			
2109	N/N/NH ₂	0	F 0	70,5	5,28	499,26			
2110	N/V/NH ₂	1		73,9	5,38	491,30			
2111	N/V/NH ₂		oMe oMe	72,0	4,5	489,31			
2112	N/V/NH ₂			73,0	5,5	521,29			
2113	N/N/NH ₂			90,0	4,23	381,29			
2114	N/V/NH2			76,1	5,02	443,30			
2115	NH ₂			56,9	4,2	434,32			
2116	NH ₂			79,8	4,29	431,31			
2117	NH ₂			79,1	4,45	471,35			

	R2 N N	R1 O R5				
Ex.	R5	R2	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*
2118	N/V/NH2			70,2	3,56	413,29
2119	N NH2			72,4	4,68	465,27
2120	NH ₂			78,3	4,66	457,33
2121	N NH2		OMe .	90,1	3,41	455,33
2122	N/V/NH2			82,2	4,38	487,36
2123	NH ₂		<del>\</del>	68,8	2,99	347,34
2124	NH ₂			75,2	4,13	409,33
2125	N NH ₂	2,5,0		56,9	4,01	513,30
2126	NH ₂	× 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0		70,1	3,88	510,29
2127	NH ₂			77,8	4,16	550,29
2128	N/N/NH ₂	N S O	L	67,7	3,49	492,28
2129	N/NH ₂	N 0 0 0 0		71	4,27	536,28
2130	N/V/NH ₂	N 0 0 0 0	OMe OMe	71,4	3,38	534,30

₹. Ş.

	R2 N N O R5								
Ex.	R5	R2	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*			
2131	N/NH2	N 000		67,7	4,29	566,30			
2132	N NH2	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	1	54,5	2,98	426,29			
2133	NN NH2	2000		70,1	3,85	488,31			
2134	N NH ₂		₩.	57,1	4,5	462,36			
2135	NH ₂			83,2	4,61	459,35			
2136	NH ₂			91,6	4,72	499,40			
2137	NH ₂		h-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\	80,7	3,94	441,32			
2138	N/NH ₂		F, C	73,9	4,99	493,32			
2139	N/V/NH ₂			77,5	4,95	485,37			
2140	N/N/NH ₂		OMe OMe	77,4	3,79	483,36			
2141	N/N/NH ₂		0.0	66,1	4,62	515,38			
2142	N/V/NH ₂			70,1	3,49	375,33			
2143	NH ₂		·	74,1	4,46	437,35			

R2 N O R5								
Ex.	R5	R2	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺		
2144	N NH2	Ç.	₩.	93,8	5,14	516,28		
2145	NH ₂	Çı .	<u> </u>	90,0	5,27	513,28		
2146	NH ₂	Çī ·		81,4	5,58	553,30		
2147	NH2	ÇI		78,6	5,02	495,27		
2148	NH2	ÇI *	FLOCY	81,4	5,51	547,21		
2149	NH ₂	Çī ·		85,5	5,62	539,29		
2150	N/N/NH ₂	-	OMe	78,9	4,86	537,28		
2151	N NH2	Ç		83,2	5,76	569,28		
2152	N NH ₂	ÇI -		90,5	4,62	429,28		
2153	NH ₂	ÇI -		91,8	5,31	491,31		
2154	NH ₂			60,4	4,47	482,33		
2155	N NH2			83,6	4,62	479,31		
2156	, N NH²			79,1	4,72	519,34		

	R2 N N	R1 O R5				· · ·
Ex.	R5	R2	R1	Puretė (%)	tr (min.)	[M+H]*
2157	NH ₂			72,6	3,96	461,31
2158	NH ₂		F, C	75,7	5.0	513,27
2159	, NUM's			79,3	4,99	505,34
2160	, NH ³		9Me OMe	89,6	3,72	503,34
2161	NH ₂			89,6	4,7	535,32
2162	, NH ²		•	73,5	3,38	395,32
2163	NH ₂		7	80,1	4,5	457,32
2164	, WH ⁵	,		58,8	4,24	561,29
2165	N NH ₂	Z		77,9	4,16	558,27
2166	N NH2	Z		85,5	4,42	598,29
2167	NH ₂	Z 25 0		82,8	3,87	540,27
2168	NH ₂	N. 5.5.0	FL ₀	1,54	4,52	592,25
2169	N/N/NH ₂	N 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0		56,0	4,54	584,25

	R2 N N	R1 O R5				
Ex.	R5	R2	R1	Puretė (%)	tr (min.)	[М+H]*
2170	NH ₂	N 0000	ОМе	82,5	3,76	582,30
2171	, NH ²	2000		71,8	4,58	614,31
2172	, NH ³	200	1	71,9	3,43	474,30
2173	NH ₂	N. 1010	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	80,9	4,16	536,28
2174	N NH ₂		₩.	61,9	4,76	510,36
2175	NH ₂			83,1	4,93	507,35
2176	NH ₂			92,0	4,99	547,36
2177	N NH2		L	88,3	4,27	489,35
2178	NH ₂		F O	86,3	5,41	541,29
2179	NH ₂			79,7	5,36	533,36
2180	NH ₂		OMe OMe	82,5	4,13	531,35
2181	NH ₂		0.00	74,0	4,99	563,34
2182	, NH ³		1	76	3,89	423,35

	R2 N N	R1 O R5				
Ex.	R5	R2	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
2183	NH ₂		~·	79,8	4,89	485,38

	R2 N N	O —( R5				
Ex.	R5	R2	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
2184	, N, NH ³		·	80,8	4,43	501,32
2185	"N"\\NH ₂		QMe T	66,2	4,18	545,31
2186	*N~~~NH ₂			64,6	5,18	569,27
2187	*N NH2		0,N	57,2	4,78	589,30
2188	"N NH ₂			65,7	4,41	529,36
2189	, N, NH ²		cr :	65,4	4,52	549,28
2190	, N, NH ³		(s)	65,8	4,24	521,29
2191	"N" NH ₂		<b></b> .	71,4	4,19	481,37
2192	N/N/NH ₂			83,9	4,8	577,32
2193	N/N/NH ₂		Co .	76,5	4,54	583,24
2194	N NH ₂	Br *		67,2	4,76	473,22
2195	`N NH2	Br *	OMe :	66,6	4,69	517,20
2196	N NH ₂	Br .	FF.	71	5,2	541,18

Γ	Ŗ1					<del></del>
	R2 N N	<b>~</b>				
Ex.	R5	R5 R2	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
2197	N/V/NH2	Br	0,1	69	4,73	561,15
2198	`N~~~NH,	Br	0~,	74,8	5,04	501,24
2199	*N~~~NH ₂	Br.	CI .	69,5	5,18	521,16
2200	N/NH ₂	Br	S	79,3	4,8	493,18
2201	`N . NH ₂	Br -	<u></u>	74,9	4,79	453,24
2202	`N^\\\	Br -		68,9	5,41	549,20
2203	N/N/NH ₂	Br ·	Ci .	68	5,2	555,11
2204	, N	F F		66	5,02	463,27
2205	NH ₂		OMe	62,2	4,83	507,28
2206	, NH ³	F-F		65,2	5,48	531,24
2207	, NH ³	F,F	0,N	66,3	4,99	551,22
2208	NH ₂			72,9	5,22	491,31
2209	NH ₂	F-F-	CI	77,2	5,31	511,24

The Web Maddle C. St. of Theory (1997)

Separation of the second

	R2-N N	O ——( R5				
Ex.	R5	R2	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
2210	`N~~\NH ₂		S	62,8	4,98	483,24
2211	, N, NH ³		<u></u>	62,4	4,98	443,31
2212	, N, NH ³			69,6	5,55	539,29
2213	, N, NH ²	FF	CI .	63,5	5,41	545,19
2214	N/N/NH ₂		·	41,2	4,09	455,28
2215	, N NH ²		Me O,	58,5	3,73	499,35
2216	N/N/NH ₂	-0 -0	" \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	68,8	4,78	523,28
2217	NH ₂	0	0,10	36,2	4,37	543,28
2218	N/N/NH ₂	0-0		42,9	4,1	483,36
2219	NH ₂		cr Ci	46,1	4,24	503,30
2220	N/N/NH ₂		5	48,4	3,87	475,28
2221	_NNH ²		<u></u>	39	3,8	435,34
2222	, N, NH ⁷	-0		48,3	4,55	531,30

	R2 N N	,°				
	\$_	R5				
Ex.	R5 .	R2	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
2223	N NH ₂		Ci .	47	4,33	537,20
2224	N/N/NH ₂			57,4	4,64	541,34
2225	NH ₂		OMe :	69,1	4,34	585,37
2226	"NH ₂			64,6	5,36	609,35
2227	NH ₂		0,1	40,2	4,94	629,34
2228	, NH ²			62,6	4,57	569,3
2229	, NH ³		C C	68	4,72	589,31
2230	"NH ₂			61,2	4,44	561,31
2231	NH ₂			61,2	4,37	521,36
2232	NH ₂			80,7	5,02	617,37
2233	, NH ²			74,2	4,77	623,28
2234	NH ₂	Br.		68,1	4,99	513,23
2235	NH ₂	Br	OMe ·	66,1	4,98	557,22

CALL BOLLERS CONTRA

	R2 N N	,o				
	s s	R5				
Ex.	R5	R2	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
2236	NH ₂	Br	F -	68,8	5,38	581,20
2237	N/N/NH2	Br	02N	69,7	4,9	601,19
2238	NH ₂	B.		67,1	5,27	541,23
2239	N/NH2	Br .		72,6	5,45	561,16
2240	"NH ₂	Br *	C _s	75,6	5,09	533,17
2241	NH ₂	Br ·	<u></u>	74,6	5,08	493,26
2242	NH ₂	Br		74,2	5,6	589,22
2243	NH ₂	Br	CI .	70	5,48	595,14
2244	NH ₂			63,2	5,24	503,32
2245	NH ₂		OMe	61,1	5,1	547,30
2246	NH ₂			63,3	5,65	571,25
2247	NH ₂	, L	O ₂ N O	63,7	5,15	591,28
2248	, NH ²			67,2	5,46	531,31 ⁻

	R2 N N	O { R5				·
Ex.	R5	R2	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
2249	N/NH ₂		a .	76	5,58	551,24
2250	N/N/NH ₂		S	60,2	5,25	523,26
2251	, N NH ²		<u></u>	58,8	5,24	483,3
2252	"NH ₂			72,1	5,76	579,31
2253	, N NH ³		Ci Ci	65,2	5,66	585,20
2254	NH ₂	-0	·	36	4,36	495,33
2255	N NH ₂	0-0	OMe	58,6	3,97	539,36
2256	NH ₂	-0 -0		70	5.0	563,28
2257	N NH ₂		O _z N	50,2	4,55	583,28
2258	NH2			43,2	4,34	523,35
2259	NH ₂		cı .	52	4,53	543,29
2260	NH ₂		(s)	52,1	4,16	515,30
2261	NH2		<u></u>	46,2	4,07	475,38

	R2 N N	O ( R5				
Ex.	R5	R2	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
2262	NH ₂			55,2	4,82	571,33
2263	NH ₂	-0	CI .	51,5	4,63	577,22

Γ	5	R1							
	R2 N O								
	\$								
Ex.	R5	R2	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] [†]			
2264	! !			81,1	4,49	465,35			
2265	·	H		84,1	4,7	481,36			
2266	· • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	<del>-</del>	>	65,7	4,78	445,36			
2267	· + N	-	*	63,0	4,51	399,29			
2268	·	-		77,8	5,39	555,37			
2269	·	H	, ·	78,5	5,21	485,32			
2270	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	-	0,	74,0	5,02	557,37			
2271	i		MeO OMe	78,1	4,38	525,37			
2272	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			89,2	5,42	527,38			
2273	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	J	FFF	83,0	5,75	537,30			
2274	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	CI CI		67,8	5,87	525,21			
2275	N N	CI		83,2	5,75	541,16			
2276		CI	<b>\</b>	71,9	6,11	505,25			

	R2 N N	R1 O		_		
Ex.	R5	R5	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
2277	·	CI		70,5	5,14	459,15
2278	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	CI		74,6	6,44	615,23
2279	\$\frac{2}{\sigma}\$	$\overline{c}$		71,5	5,88	545,10
2280	~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~ ~	C C		80,2	6,43	617,19
2281	$\langle z - \cdot \rangle$	C	MeO Me	93,4	5,82	585,18
2282	·	CI CI CI		74,9	6,28	587,19
2283	*	C _I	E E	68,3	6,24	597,14
2284	,			65,8	4,02	463,35
2285	,			75,8	4,22	479,33
2286				69,0	4,21	443,37
2287	×			4,2	4,36	397,33
2288	· × \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \			82,7	4,74	553,37
2289	N N		Çī .	89,8	4,62	483,29

	R2-N	R1 O	441			
	S//	R5				
Ex.	R5	R2	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*
2290	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			77,2	4,52	555,33
2291	· • • • • • • • • • • • • • • • • • • •		MeO	69,3	3,98	523,35
2292	· + \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \			73,3	4,98	525,34
2293	· + N N		F	73,1	5,44	535,29
2294	·			59,4	5,14	482,30
2295	·	, 0 , 0		76,0	5,09	498,28 ·
2296	, ************************************	- 0°		62,3	5,47	462,32
2297	, N	- 0° 0° 0° 0° 0° 0° 0° 0° 0° 0° 0° 0° 0°	,	58,6	4,55	416,22
2298	· N N	2 0 0		79,5	5,84	572,32
2299	· N	- 0° 0° 0° 0° 0° 0° 0° 0° 0° 0° 0° 0° 0°	Ğ	74,9	5,3	502,25
2300	·	- 0°		72,7	5,71	574,28
2301	, , , , ,	Z0,	MeO OMe	71,1	5,06	542,32
2302	·	200		73,0	5,66	544,29

TAPP BY MAN AND A SECOND OF THE SECOND OF TH

1. Take 1. 1904 - 1964 Billion Baltin 1. 1.

,	-N- N	R1 .0				
	R2 S	>—-{ R5				
Ex.	R5	R2	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
2303	·	20,		64,6	5,62	554,24
2304	N—	<b>H</b>		92,2	4,62	435,30
2305	N			90,1	4,67	451,29
2306	<b>√ / −</b>	+	<b>&gt;</b> .	84,3	4,76	415,32
2307	<u>~</u>		•	43,7	4,34	369,27
2308	N	+		83,7	5,44	525,34
2309	N	J	- -	80,3	4,96	455,25
2310	N	-		83,7	5,26	527,32
2311	N	J	MeO	82,8	4,64	495,34
2312	N			94,1	5,44	497,32
2313	N	J-	FFF	90,1	5,55	507,29
2314	N	CI CI		64,7	5,62	495,16
2315	N	CI CI		50,7	5,54	511,15

	R2 N	R1				
	\$ <i></i> /	R5				
Ex.	R5	R2	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*
2316	V	CI CI	×.	78,0	5,8	475,22
2317	N	CI CI		20,9	4,86	429,14
2318	N	cı cı		79,2	6,27	585,15
2319	N	CI CI		46,3	5,58	515,12
2320	N	CI CI		84,1	6,23	587,20
2321	N	CI CI	MeO OMe	91,1	5,64	555,18
2322	N	$\overline{C}$		67,8	6,07	557,22
2323		CI CI	F F	23,9	5,96	567,17
2324	<del>-</del>			68,1	4,02	433,40
2325	N			65,6	4,2	449,38
2326	N		<del>\</del> .	83,5	4,14	413,39
2327	N-			36,4	3,94	367,35
2328	N			87,5	4,82	523,39

	R2-N-N	R1				
	s_/	)——( R5				
Ex.	R5	R2	R1	Puretė (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
2329	Z		ō	65,1	4,42	453,33
2330	7-			91,7	4,59	525,37
2331	N		MeO	81,5	4,01	493,40
2332	N			73,9	4,96	495,39
2333	N		F	72,7	5,3	505,33
2334	N	ZO2		79,9	4,93	452,35
2335	N-			81,8	4,88	468,33
2336	N		<b>≯</b> √.	85,9	5,17	432,36
2337	N	202		36,2	4,25	386,28
2338	N	, NO2		93,3	5,62	542,36
2339	N	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	<u>.</u>	76,5	4,96	472,3
2340	N-			84,9	5,53	544,34
2341	N	NO2	MeO OMe	80,6	4,96	512,34

	R2 N N	R1 O R5				
Ex.	R5	R2	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
2342	<u>~</u>	-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\		79,6	5,42	514,35
2343	<b>√ / −</b>	- Z 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	F	64,9	5,34	524,27

WO 01/07424 PCT/FR00/02095

Γ			<u> </u>		<del></del>				
	R2 N O								
\$									
Ex.	R5	R2	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
2344	,	F .	<b>^</b> .	76,9	4,54	431,32			
2345	,	FF.	<b>~~~</b>	80,7	5,47	457,38			
2346	- Z Z	F	MeO	82,2	5,19	507,34			
2347	,	F .		82,1	5,38	491,35			
2348	,	F F		76,7	5,2	495,30			
2349	, v × × × ×	L	F F	83,1	5,42	531,30			
2350	,z			78,5	5,4	547,27			
2351	, _ z			86,8	5,58	539,33			
2352	2			79,3	5,37	469,38			
2353	, v , v		F · ·	83,1	5,18	499,31			
2354	·	, NO.2	/º/`.	82,3	4,32	422,33			
2355	· - × ×	NO ₂	~~~	78,2	5,26	448,39			
2356	, ~ × × ×	NO ₂	MeO	79,7	4,98	498,37			

	R2 N O R5								
Ex.	R5	R2	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*			
2357	, v v	NO ₂	0~	80,0	5,2	482,38			
2358	·	20,		75,3	5.0	486,34			
2359	, <u></u> z	ZO .	<b>F</b>	81,9	5,26	522,30			
2360	× × × × × × × × × × × × × × × × × × ×	2 -	" F	77,7	5,25	538,29			
2361	,	200		83,9	5,4	530,35			
2362	, -Z	20,	•	81,8	5,16	460,38			
2363	,	NO ₂	-	79,3	5,03	490,31			
2364	, <u>1</u> N	B	<b>^</b>	82,5	4,01	441,22			
2365	× × × × × × × × × × × × × × × × × × ×	Br		80,6	4,98	467,28			
2366	, N	Br .	MeO .	82,7	4,72	517,25			
2367	× × × ×	B		83,6	5.0	501,26			
2368	·	B .	L .	84,3	4,9	505,23			
2369	·	Br	F	82,5	5,48	541,19			

	R2 N O									
	\$ R5									
Ex.	R5	R2	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
2370	, N	B .	F.F.	86,6	5,5	557,19				
2371	, N	B .		85,4	5,53	549,24				
2372	ž N	В		82,3	4,9	479,30				
2373	Z - + + Z	B	,	81,5	5,26	509,21				
2374	, N		/º/`.	83,4	4,23	469,37				
2375	* N		<b>~~~</b>	82,3	4,94	495,40				
2376	* N N		MeO .	88,1	4,73	545,36				
2377	* N N	00		90,4	4,99	529,39				
2378	N N	00		90,6	4,92	533,35				
2379	, N	00	FF	85,2	5,62	569,33				
2380	, N	0.0		84,2	5,6	585,33				
2381	, N		3	85,0	5,54	577,38				
2382	N N	00	0	80,6	4,87	507,41				

	R2 N N O R5								
Ex.	R5	R2	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*			
2383	, N N		F .	85,9	5,42	537,34			
2384	2	F	<b>~~~</b>	74,2	5,32	455,34			
2385	Z ,		MeO	92,3	5,1	505,32			
2386		F F		78,4	5,23	489,33			
2387		F F .		71,3	5,12	493,32			
2388	7	F F	FF	74,4	5,32	529,27			
2389	N N	-	F.F.	68,8	5,29	545,25			
2390		F		77,7	5,44	537,33			
2391		F F		80,7	5,24	467,36			
2392	~~~~	-	F .	63,3	5,04	497,30			
2393	N	NO ₂	· /0.	87,4	4,16	420,33			
2394	707-	NO ₂	· ///	82,7	5,12	446,38			
2395	~	NO ₂	MeO	82,4	4,88	496,35			

	R2 N	R1						
\$ R5								
Ex.	R5	R2	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺		
2396	2	NO.		78,0	5,04	480,37		
2397	2	NO2		75,9	4,9	484,33		
2398		200	F F	71,5	5,16	520,29		
2399		20"	" F	65,4	5,12	536,30		
2400	2	20,		76,0	5,28	528,33		
2401		Ž,		93,8	5,03	458,38		
2402		200	F .	69,2	4,88	488,30		
2403		Br .	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	68,3	3,88	439,23		
2404	~~~	Br .	.///	70,8	4,89	465,28		
2405	~~~	Br.	MeO .	76,2	4,72	515,23		
2406	~ ~	B		76,5	4,88	499,27		
2407		Br .	μ	90,1	4,88	503,26		
2408	$\binom{z}{1}$	Br		78,8	5,36	539,19		

	R2 N N	R1				
		R5	R1	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
Ex. 2409	R5	B .		76,1	5,31	555,17
2410	N N	в .		80,5	5,29	547,22
2411		Br.	· ·	68,2	4,86	477,30
2412	$\begin{pmatrix} z \\ z \end{pmatrix}$	Br.	-	55,7	5,1	507,20
2413			<b>^</b> 0~~.	69,2	4,12	467,36
2414	2	00	~~~	73,6	4,85	493,41
2415			MeO .	73,9	4,72	543,36
2416	N N -			73,4	4,87	527,39
2417	N N -		-	90,6	4,92	531,36
2418	~ ~ ~	00	FF	71,6	5,5	567,32
2419	N N	000		60,5	5,4	583,32
2420	N N-	00		60,8	5,29	575,36
2421	~ ~ ~	00	0.	58,8	4,82	505,39

	R2 N N	R1 O R5				
Ex.	R5	R2	R1	Puretė (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
2422	2		F .	54,7	5,29	535,31

	N.	Chiral				
	( ا	R10				
	R2 N S	_R3				
Ex.	R10	R2	R3	Puretė (%)	tr (min.)	(M+H]+
2423	H ₂ N N		\\ \tag{*}	79,8	3,66	476,30
2424	H ₂ N N	*		59,3	3,68	496,26
2425	H ₂ N N		F F O	60,5	4,2	580,22
2426	H ₂ N N			52,7	3,68	554,24
2427	H ₂ N N		>- *	72,3	3,87	490,30
2428	H ₂ N N			63,8	3,85	510,26
2429	H ₂ N		F F O	63,0	4,34	594,23
2430	H ₂ N N			54,1	3,82	568,25
2431	H ₂ N N		\\ \frac{1}{2}	76,9	3,72	490,30
2432	H ₂ N N			70,7	3,73	510,26
2433	H ₂ N N		F O	69,1	4,23	594,24
2434	H ₂ N N			52,7	3,72	568,24

	N	Chiral				·
	R2 N N	R10 _R3				
Ex.	R10	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]+
2435	H ₂ N N			76,6	3,92	504,32
2436	H ₂ N N			64,8	3,9	524,28
2437	H ₂ N N		F F O	66,2	4,37	608,24
2438	H ₂ N N			59,3	3,86	582,27
2439	NH ₂		>-	74,3	3,9	544,32
2440	NH ₂			65,4	3,91	564,29
2441	NH ₂		F F O	63,8	4,41	648,30
2442	NH ₂			57,6	3,92	622,31
2443	NH ₂		> -	77,8	4,09	558,34
2444	NH ₂			65,5	4,08	578,30
2445	NH ₂		F O	64,3	4,5	662,31
2446	NH ₂			47,6	4,04	636,36

	N	Chiral				
	l	R10				
	R2 N N	R3				
Ex.	R10	R2	R3	Puretė (%)	tr (min.)	[M+H]+
2447	H ₂ N .		\[ \tag{*}	78,6	3,88	538,28
2448	Z - ·			61,2	3,9	558,24
2449	H ₂ N 2 - ·		F F O	59,8	4,38	642,27
2450	H ₂ N N			48,4	3,88	616,30
2451	H ₂ N .		\\ \frac{\tau}{\tau} \tau^*	79,9	4,06	552,28
2452	H ₂ N N			59,4	4,04	572,25
2453	H ₂ N ,		F F O	61,4	4,52	656,29
2454	H ₂ N N			50,0	4,02	630,31
2455	2 2		> *	76,1	3,74	488,29
2456	\(\bigcirc_z\)			88,3	3,72	508,25
2457	\(\sigma_z\) .		F F O	84,2	4,21	592,22
2458				82,1	3,71	566,24

	R2 N N	Chiral R10 R3				
Ex.	R10	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]+
2459	$\left\langle \sum_{z=1}^{r}\right\rangle$		<u> </u>	72,4	3,96	502,32
2460	, , ,			88,5	3,89	522,27
2461	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,		F F O	86,6	4,37	606,26
2462	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,			77,2	3,8	580,26
	R2 N N	Chiral  R10  R3				
Ex.	R10	R2	R3	Pureté	tr (min.)	[M+H]+
2463	H ₂ N N			86,6	3,96	487,31
2464	H ₂ N			58,7	4	507,27
2465	H ₂ N N		F 0	64,9	4,48	591,22
2466	H ₂ N N			40,3	4	565,25
2467	H ₂ N		~ *	91,3	4,12	501,31

Section of the second

	N	Chiral				. !
	R2 N S	R3				
Ex.	R10	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]+
2468	H ₂ N N			61,2	4,14	521,25
2469	H ₂ N N		F F O	62,4	4,62	605,25
2470	H ₂ N N			33,1	4,13	579,27
2471	H ² Z		<u> </u>	87,3	4,01	501,31
2472	H ₂ N			54,0	4,05	521,25
2473	H ₂ N		F F O	69,1	4,51	605,26
2474	H ₂ N			35,4	4,04	579,27
2475	H ₂ N N			88,4	4,18	515,31
2476	H ₂ N 2 -			68,0	4,19	535,28
2477	H ₂ N N		F F O	72,9	4,64	619,25
2478	H ₂ N			32,6	4,17	593,28
2479	NH ₂		> *	92,7	4,18	555,33

	N	Chiral				
	R2 N N	R3				
Ex.	R10	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]+
2480	NH ₂			59,4	4,24	575,29
2481	NH ₂		F F O	71,8	4,72	659,33
2482	NH.	*		36,4	4,2	633,44
2483	NH.		\ \frac{1}{2}	92,4	4,36	569,34
2484	ž,			62,9	4,38	589,32
2485	z /		F F O	71,9	4,82	673,33
2486	NH ₂			32,2	4,36	647,19
2487	H,N N		>- *	90,2	4,14	549,28
2488	H ₂ N			59,7	4,22	569,24
2489	H ₂ N N		F F O	66,6	4,7	653,25
2490	H ₂ N .			34,5	4,22	627,27
2491	H,N		>- "	91,3	4,32	563,30

	N	Chiral P R10				
	R2 N N	R3				
Ex.	R10	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	(M+H)+
2492	H ₂ N			60,8	4,35	583,26
2493	H ₂ N i		F F O	73,3	4,8	667,27
2494	H ₂ N .			32,9	4,34	641,29
2495	$\left\langle \begin{array}{c} z \\ z \\ , \\ , \end{array} \right\rangle$		\\ \tag{*}	60,4	3,94	499,30
2496	$\left\langle \sum_{z=1}^{3}\right\rangle$			87,0	3,92	519,24
2497	$\left\langle \sum_{z=-}^{z}\right\rangle$		F F O	84,4	4,41	603,24
2498	$\left\langle \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \right\rangle$			81,4	3,94	577,26
2499	$\left\langle \sum_{z=1}^{z} \right\rangle$		*	73,9	4,12	513,31
2500	\(\frac{1}{2}\)			91,5	4,09	533,26
2501	, , ,		F F O	89,6	4,54	617,26
2502	\( \frac{z}{z} \)			85,4	4,09	591,27

		Chiral				
	N N	`R10 -R3				
	R2 S			-		
Ex.	R10	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	(M+H)+
2503	H ₂ N N		<u></u>	77,7	3,8	471,39
2504	H ₂ N ,			37,7	3,82	491,34
2505	H ₂ N N		·	79,7	4,09	525,28
2506	H ₂ N \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	*		58,5	4,23	541,33
2507	H ₂ N N		>- *	84,6	4.0	485,38
2508	H ₂ N N			73,2	4.0	505,34
2509	H ₂ N N		cr ·	82,3	4,25	539,29
2510	H ₂ N N			74,2	4,37	555,34
2511	H ₂ N		>- ~	57,5	3,56	417,32
2512	H ₂ N			66,9	3,56	437,27
2513	H ₂ N , N		cr ·	69,0	3,85	471,26
2514	H ₂ N N			71,1	4.0	487,33

		Chiral				
	N	`R10				
	R2 N	-R3				
Ex.	R10	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]+
2515	H ₂ N		>- *	76,4	3,76	431,34
2516	H ₂ N ,			67,8	3,75	451,30
2517	H ₂ N N		cr.	75,2	4,02	485,27
2518	H ₂ N N			70,4	4,16	501,32
		Chiral				
	N. N.	R10 R3				
	R2 S					
Ex.	R10	R2	R3	Pureté	tr (min.)	[M+H]+
2519	H ₂ N N		\\ \frac{1}{2} \\ \fr	76,4	3,73	471,38
2520	H ₂ N ,			67 <b>,</b> 9 ···	3,76	491,33
2521	H ₂ N .		CI .	75,0	4,04	525,28
2522	H ₂ N N			71,2	4,17	541,34
2523	H ₂ N N		>- *	87,9 _.	3,94	485,39
2524	H ₂ N			72,2	3,94	505,34

		Chiral				
	j	`R10				
	R2 N N	-R3				
Ex.	R10	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	(M+H]+
2525	H ₂ N N		cr ·	82,1	4,2	539,30
2526	H ₂ , Z			80,9	4,33	555,34
2527	H, N		\	70,7	3,51	417,32
2528	H ₂ N			50,3	3,52	437,28
2529	H ₂ N N			72,4	3,8	471,26
2530	H ₂ N N			74,5	3,96	487,32
2531	H ₂ N		*	84,4	3,72	431,32
2532	H ₂ N			68	3,71	451,29
2533	H ₂ N , N		cr ·	89,6	3,98	485,26
2534	H ₂ N			77,9	4,12	501,32
	N N N	Chiral R10 R3				
L	`s″					

	<u> </u>	Chiral				·
	<u> </u>	SS.				
		`R10				
	R2 N N	_R3				
	S					
Ex.	R10	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]+
Ex.	R10	R2	R3	Pureté	tr (min.)	[M+H]+
2535	H ₂ N N		<b>\</b> *	84,7	3,83	505,34
2536	H ₂ N ,			75,2	3,89	525,30
2537	H ₂ N ,		cr ·	75,9	4,17	559,25
2538	H ₂ N ,			70,4	4,29	575,30
2539	H ₂ N ,		\\ \tag{*}	90,9	4,03	519,35
2540	H ₂ N N			71,5	4,04	539,31
2541	H ₂ N N			79,2	4,31	573,25
2542	H,N			80,6	4,43	589,33
2543	H ₂ N , N		<b>→</b> *	77,2	3,62	451,30
2544	H ₂ N			. 69,9	3,65	471,27
2545	H ₂ N 2 - • •		c. C.	74,8	3,92	505,22
2546	H ₂ N			66,7	4,06	521,26

		Chiral							
	R10								
	R2 N	-R3							
	s-"								
Ex.	R10	R2	R3	Puretė (%)	tr (min.)	(M+H)+			
2547	Z •		> *	83,5	3,82	465,31			
2548	NN N N N N N N N N N N N N N N N N N N			72,9	3,82	485,28			
2549	H ₂ N N		cr ·	33,1	4,1	519,23			
2550	H ₂ N N			51,2	4,22	535,28			
	J.	Chiral R10 R3							
Ex.	R10	R2	R3	Pureté	tr (min.)	[M+H]+			
2551	H ₂ N N	·	<u>`</u>	79,8	3,45	521,33			
2552	H ₂ N N			72,6	4,14	541,29			
2553	H ₂ N .		cr ·	63,7	3,79	575,24			
2554	H ₂ N N			73,8	3,93	591,31			
2555	H ₂ N N		>	91,2	3,65	535,35			

PCT/FR00/02095

	]	Chiral			-	
	R2 N N	`R10 -R3		·		
Ex.	R10	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]+
2556	H ₂ N N			75,6	3,66	555 <u>,</u> 29
2557	H ₂ N N		cr ·	78,3	3,94	589,26
2558	H-M ~ .			69,7	4,06	605,35
2559	H ₂ N N		7	69,1	3,22	467,29
2560	H ₂ N N			73,7	3,26	487,27
2561	H ₂ N		c.	79,6	3,56	521,20
2562	H ₂ N N			73,5	3,72	537,27
2563	H ₂ N N		\	86,1	3,42	481,31
2564	H ₂ N			77,1	3,43	501,29
2565	H ₂ N N		cr C	83,0	3,73	535,22
2566	H ₂ N			71,9	3,86	551,28

	<u> </u>	Chiral							
R10									
	R2 N S	-R3							
Ex.	R10	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]+			
		Chiral							
		'R10							
	R2 N S	R3							
Ex.	R10	R2	R3	Pureté	tr (min.)	[M+H]+			
2567	H ₂ N N		>- *	- 82,0	3,99	535,3			
2568	H ₂ N N			40,6	4,04	555,31			
2569	H ₂ N N		cr.	47,5	4,31	589,26			
2570	H ₂ N ,			37,4	4,43	605,33			
2571	H ₂ N N			79,3	4,18	549,35			
2572	H ₂ N N			38,8	4,19	569,30			
2573	H ₂ N N			51,6	4,46	603,28			
2574	H-7u , i			36	4,55	619,35			
2575	H ₂ N N		>- *	61,4	3,77	481,30			

	R2 N N	Chiral R10 R3				
Ex.	S—	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]+
2576	H ₂ N N			37,9	3,81	501,28
2577	H ₂ N N		cr ·	45,6	4,08	535,21
2578	H ₂ N N		OO"	34,9	4,2	551,27
2579	H ₂ N N		>- *	66,2	3,95	495,31
2580	H ₂ N N			44,8	3,96	515,25
2581	H ₂ N N		cr Cr	54,4	4,23	549,24
2582	H ₂ N N			36,5	4,34	565,28

		Chiral				
	R2 N N	`R10 -R3				
Ex.	R10 ·	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*
2583	H ₂ N N			52,2	3,91	465 ⁻ ,24
2584	H ₂ N N		Br ·	55,9	4	529,14
2585	H ₂ N ,		>- *	51,3	3,9	445,29
2586	H ₂ N N		O ₂ N .	57,4	3,9	510,24
2587	H ₂ N , N			54,3	4,04	479,28
2588	H ₂ N N		Br ·	61,7	4,12	543,15
2589	H ₂ N N		\\ \tag{*}	80,0	3,82	465,25
2590	H ₂ N N		O ₂ N	61,6	3,85	530,20
2591	H ₂ N N			61,1	3,97	499,25
2592	H ₂ N \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \		Br	61,3	4,06	563,1
2593	H ₂ N N		\(\frac{1}{2}\)	84,2	3,96	479,29
2594	H ₂ N N		O ₂ N .	58,8	3,98	544,20

	<del>,</del>	Chiral							
	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	`R10							
	R2 N N	_R3							
Ex.	R10	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
2595	H ₂ N N			61,5	4,1	513,26			
2596	H,N N		Br ·	65,5	4,19	577,1			
	Chiral R10								
	R2 N N	R3							
Ex.	R10	R2	R3	Pureté	tr (min.)	[M+H] ⁺			
2597	H ₂ N N		O ₂ N .	28,6	3,7	514,16			
2598	H ₂ N N			39,0	3,83	483,24			
2599	H ₂ N N		Br ·	39,9	3,92	547,1			
2600	H ₂ N N		>-	53,5	3,8	463,26			
2601	H ₂ N N		O ₂ N .	28,8	3,83	528,19			
2602	H ₂ N N			31,0	3,96	497,24			
2603	H ₂ N N		Br ·	34,0	4,05	561,1			
2604	H,N N		>- *	64,5	3,72	483,24			

	Chiral								
	R10								
	R2 N N	_R3							
Ex.	R10	R2	R3	Puretė (%)	tr (min.)	[M+H]*			
2605	H ₂ N N		O ₂ N .	25,4	3,78	548,12			
2606	H ₂ N N			36,8	3,9	517,20			
2607	H,N N		Br	31,2	4	581,1			
2608	H'N , N		~ *	72,8	3,86	497,24			
2609	H,N N.		O ₂ N .	31,7	3,9	562,17			
2610	H ₂ N N			40,1	4,02	531,21			
2611	H ₂ N N		Br	38,2	4,12	595,1			
		Chiral							
	OH O	R10 R3	•	=		·			
	R2 S	<b>2110</b>							
Ex.	R10	R2	R3	Pureté	tr (min.)	[M+H] ⁺			
2612	H ₂ N N		> "	45,2	3,49	419,24			
2613	H,N N		>- *	56,6	3,39	439,21			

r								
		Chiral						
	$\rightarrow$	<b>)</b>						
R10								
	Ţ							
	R2 N	_R3						
	\$							
Ex.	R10	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*		
2614	H ₂ N		~ ~					
2014				58,6	3,56	453,23		
		Chiral						
		O						
	h	[⊥] L _{R10}				i		
	N	R3						
	R2 \ S	//						
Ex.	R10	R2	R3	Pureté	tr (min.)	[M+H] ⁺		
2045	H ₂ N N	•	_ *					
2615	:			65,5	3,96	479,28		
2616	H ₂ N N	<u>`</u>	O ₂ N					
2616				50,5	4	544,19		
0047	H ₂ N N	·						
2617	•			55,7	4,11	513,26		
	H ₂ N N	~ ·						
2618	!		Br	55,5	4,2	577,13		
	H ₂ N \\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		*					
2619	,			67,1	4,09	493,30		
	•	<u> </u>						
2620	H ² N N		O ₂ N	53,7	4,11	558,20		
		T						
2621	HŽN N			55,5	4,22	527,27		
	•				-,			
2622	H ₂ N N			72.4		504.40		
	•		Br	72,1	4,3	591,13		
	<del> L</del>							

		Chiral	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			
	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	`R10		·		
	R2 N N	-R3				
Ex.	R10	R2	R3	Puretė (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
2623	H,N N		> *	81,1	4,02	513,26
2624	H ₂ N N.		O ₂ N .	51,0	4,08	578,18
2625	H ₂ N N			54,1	4,17	547,21
2626	H,N N		Br	65,2	4,26	611,11
2627	H ₂ N N		\	83,9	4,16	527,27
2628	H ₂ N N		O ₂ N	60,2	4,18	592,21
2629	H ₂ N N			63	4,3	561,21
2630	H ₂ N N		Br	74,0	4,36	625,11
		Chiral				
]	h	R10 .				
	R2 N N	R3				
Ex.	R10	R2	R3	Pureté	tr (min.)	[M+H] ⁺
2631	H ₂ N N		>- *	83,1	4,06	515,26

	<del></del>	Chiral				-		
	R10 N R3							
	R2 \ \ \ \ \							
Ex.	R10	R2	R3	Puretė (%)	tr (min.)	[M+H]*		
2632	H ₂ N ,		O ₂ N .	57,8	4,13	580,20		
2633	H ² N N			37,4	4,22	549,23		
2634	H ₂ N \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \		Br ·	43,3	4,31	613,12		
2635	H ₂ N N		>_ *	86,7	4,18	529,27		
2636	H ₂ N ,		O ₂ N	64,3	4,22	594,19		
2637	H ₂ N N			37,0	4,32	563,25		
2638	H ₂ N N		Br	44,3	4,4	627,15		
2639	H ₂ N N		`\ \	86,9	4,14	549,23		
2640	H ₂ N N		O ₂ N	53,4	4,23	614,17		
2641	H ₂ N N			37	4,3	583,21		
2642	H ₂ N N		Br	45,7	4,4	647,11		
2643	H ₂ N N		> *	88,9	4,24	563,25		

Chiral									
	R ₁₀								
	R2 N N	-R3							
Ex.	R10	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
2644	H,N \		O ₂ N	57,3	4,3	628,19			
2645	H ₂ N N			39,4	4,39	597,22			
2646	H ₂ N N		Br	44,1	4,48	661,15			

	ÒН (	O Chiral		<del></del> -					
}	R10								
	R2 N R3								
Ex.	R10	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺			
2647	HN NH ₂		P	25,6	3,18	495,23			
2648	HN NH ₂		CF ₃	33,1	3,59	533,15			
2649	HN NH ₂		NC NC	27,0	3	490,2			
2650	HN NH ₂			33,6	3,14	562,16			
2651	HN NH ₂		P	27,2	3,36	509,21			
2652	HN NH ₂		CF ₃	32,5	3,76	547,16			
2653	HN NH ₂		NC NC	29,7	3,2	504,2			
2654	HN			34,8	3,32	576,21			
2655	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N			73,7	2,93	439,15			
2656	HZ_Z		CF ₃	60,6	3,37	477,14			
2657	HZ.		NC NC	65,1	2,7	434,1			
2658	T Z T			69,3	2,92	506,14			
2659	TI Z Z Z I		P	72,5	3,14	453,17			

	<u> </u>							
	OH O Chiral R10							
	R2 N N	R3						
Ex.	R10	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺		
2660			CF ₃	77,2	3,55	491,14		
2661	T Z T		NC NC	66,4	2,9	448,1		
2662	, Z T			65,9	3,14	520,15		
	O Chiral R10 R2 N R3							
Ex.	R10	R2	R3	Pureté	tr (min.)	[M+H] ⁺		
2663	HN		0-	63,3	3,82	555,21		
2664	HN		CF ₃	85,8	4,24	593,19		
2665	HN	*	NC	87,5	3,8	550,2		
2666	HN			75,1	3,78	622,22		
2667	HN		P	66,1	3,98	569,21		
2668	"HN NH ₂		F ₃	87 <u>,</u> 2	4,35	607,21		
2669	"HN NH ₂		NC NC	82,9	3,9	564,2		

	OH O Chiral							
	R2 N R3							
Ex.	R10	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[W+H]+		
2670	"HN NH ₂			79,1	3,94	636,25		
2671	$\left\langle \begin{array}{c} z \\ \overline{z} \end{array} \right\rangle$		O.	82,0	3,55	499,18		
2672	$\left\langle \sum_{z}^{\mathbf{I}}\right\rangle$		CF ₃	82,2	3,93	537,14		
2673			NC NC	86,4	3,4	494,2		
2674	$\left\langle \sum_{\underline{z}}^{z}\right\rangle$			90,4	3,52	566,15		
2675			P	88,0	3,72	513,19		
2676			CF ₃	88,8	4,08	551,15		
2677			NC NC	88,9	3,6	508,2		
2678	Z			93,6	3,7	580,17		
	O Chiral R10 R2 N R3							
Ex.	R10	R2	R3	Pureté	tr (min.)	[M+H] ⁺		
2679	, HNNH ²		O,	59,5	4	569,20		

	OH O Chiral R10 N N R3							
	R2 S	<b></b>						
Ex.	R10	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺		
2680	HN NH ₂		CF ₃	82,6	4,37	607,21		
2681	HN		NC NC	74,9	3,9	564,2		
2682	НИ НН			70,6	3,94	636,26		
2683	HN NH ₂		P	55,3	4,14	583,24		
2684	HN		CF ₃	85,3	4,49	621,22		
2685	HN NH ₂		NC NC	86,1	4,1	578,2		
2686	HN NH ₂		المراجعة الم	72,7	4,09	650,26		
2687			0-	87,5	3,74	513,20		
2688			0 F 0	86,1	4,1	551,16		
2689			NC NC	87,4	3,6	508,2		
2690	, Z T			87,9	3,73	580,18		
2691	, Z T			87,2	3,89	527,21		
2692	T Z Z I		CF ₃	88,3	4,24	565,15		

	OH O Chiral R10 R2 N R3							
Ex.	R10	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺		
2693	Z Z I		NC NC	89,8	3,8	522,2		
2694	ZZI			92,5	3,86	594,17		
	R2 N S	Chiral `R10 -R3				·		
Ex.	R10	R2	R3	Pureté	tr (min.)	[M+H] ⁺		
2695	HN NH ₂			69,9	4,14	605,25		
2696	HN NH2		CF ₃	81,8	4,55	643,21		
2697	HN NH2		NC NC	65,3	4,1	600,2		
2698	HN NH ₂			69,2	4,11	672,25		
2699	HN NH ₂			74,0	4,28	619,24		
2700	HN NH,		CF ₃	69,3	4,67	657,24		
		_ <del></del>						

	OH O Chiral							
	R2 N R3							
Ex.	R10	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]*		
2702	HN			84,8	4,27	686,27		
2703	HX		P	86,6	3,91	549,16		
2704	T N N T N T N T N T N T N T N T N T N T		CF ₃	77,7	4,26	587,13		
2705	, N TH		NC NC	69,4	3,8	544,1		
2706				88,0	3,9	616,19		
2707			P	79,9	4,06	563,18		
2708			CF,	75,9	4,38	601,14		
2709	$\left\langle \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \right\rangle$		NC NC	62	3,9	603,2		
2710	Z Z Z			87,7	4,05	630,21		
	O Chiral							
R10 R2 N R3								
Ex.	R10	R2	R3	Pureté	tr (min.)	[M+H] ⁺		
2711	HN NH3			56,8	3,85	594,20		

	OH O Chiral R10 N R3							
	R2 S	<del></del>	T	I =				
Ex.	R10	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺		
2712	HN NH ₂		CF ₃	69,7	4,18	632,22		
2713	HN		NC NC	62,2	3,7	589,2		
2714	HN NH2			79,2	3,76	661,23		
2715	HN NH ₂		P	56,8	4	608,23		
2716	HN NH ₂		CF ₃	70,5	4,31	646,23		
2717	HN NH ₂		NC NC	62	9,5	603,2		
2718	HN NH ²			76,9	3,92	675,26		
2719	$\left\langle \sum_{z}^{z} \right\rangle$		P	75,5	3,63	538,18		
2720	$\left\langle \begin{array}{c} z \\ \overline{z} \end{array} \right\rangle$		CF ₃	79,4	3,96	576,13		
2721	$\left\langle \begin{array}{c} z \\ \overline{z} \end{array} \right\rangle$		NC NC	73	3,5	533,2		
2722	$\left\langle \sum_{j=1}^{\tilde{L}} \right\rangle$			87.0	3,56	605,17		
2723				81,8	3,8	552,18		
2724			CF ₃	80,1	4,11	590,15		

OH O Chiral R10 R2 N R3							
Ex.	R10	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺	
2725	$\left\langle \begin{array}{c} \mathbf{I} \\ \mathbf{Z} \\ \mathbf{J} \end{array} \right\rangle$		NC NC	79,4	3,6	547,2	
2726	$\left\langle \begin{array}{c} \mathbf{I} \\ \mathbf{Z} \\ \mathbf{Z} \\ \end{array} \right\rangle$			86,3	3,73	619,18	

	Chiral								
	O NH								
	R2 N R3								
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
2727		<b>&gt;</b>	73,7	4,7	488,3				
2728			87,1	4,2	508,2				
2729			90,3	4,3	522,3				
2730		) Br	78,2	4,5	586,1				
2731			. 73	4,1	533,2				
2732		CI	86,4	4,5	542,2				
2733		F	77,7	4,6	576,2				
2734		F F .	80	4,7	592,2				
2735		L L L	76,4 ·	4,9	644,2				
2736			81,4	4,6	558,2				
2737		>.	79,8	4,4	502,3				

	H Chiral								
	NH								
	R2 N N	R3							
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺				
2738			87,5	4,4	522,3				
2739			91,4	4,5	536,3				
2740		Br	83,3	4,6	600,1				
2741		Z 2	82	4,3	547,2				
2742		CI	83,9	4,6	556,2				
2743		FF	85,4	4,7	590,2				
2744		F F O	85,2	4,8	606,2				
2745		L L L	· 82	4,3	658,2				
2746			_ 86,7	4,7	572,2				
2747		J	31,6	4,3 ^	506,3				
2748			71,1	4,3	526,2				

	H H	С	hiral		
		O NH			
	R2 N N	R3			
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]
2749	F		89,5	4,4	540,2
2750	F.	Br	59,6	4,5	604,1
2751			51,3	4,2	551,2
2752	L.	CI	62,2	4,5	560,2
2753		FF	59,6	4,7	594,2
2754		FF O	63	4,7	610,2
2755		F F F	52,5	4,9	662,2
2756			67,8	4,6	576,1
2757		<u>ا</u> ـ ـ ـ ا	81,1	4,6	516,3
2758			85,8	4,5	536,3
2759			85,4	4,7	550,3

	HZ N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Cr ONNH PR3	niral		
Ex.	R2	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺
2760		Br	76,6	4,7	614,1
2761			77,2	4,4	561,2
2762		CI	85,4	4,7	570,2
2763		F	79,7	4,8	604,2
2764		F F O .	81,1	4,9	620,2
2765		F F	79,2	5,1	672,2
2766			82	4,8	586,3

	<del></del>					
		Ch	iral			
		R10				
	$N \longrightarrow N$	R3				
	R2 S		<u> </u>			
Ex.	R2	R10	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]+
2767		H ₂ N NH	CI	64,3	· 3,91	530,20
2768		H ₂ N NH	Z 2	58,3	3,57	521,22
2769		H ₂ N NH	F F	66,7	4,03	564,20
2770		H ₂ N NH ↓	D 202	65,1	3,71	541,19
2771		H ₂ N NH	NC NC	56,1	3,58	521,21
2772		H ₂ N  NH		42,1	3,93	544,19
2773		H₂N NH   † •	$\bigcup_{i=1}^{n} z_{i}$	34,6	3,59	535,22
2774		H ₂ N NH	F F	46,9	4,05	578,21
2775		H ₂ N NH	70 ₂	33,3	3,73	555,19
2776			NC NC	33,4	3,6	535,22
2777		H ₂ N NH	- ·	39,6	3,97	558,22
2778		H ₂ N NH		47,5	3,63	549,23

	H	Chi	iral			
		R10				
	R2 N S	R3				
Ex.	R2	R10	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]+
2779		H ₂ N NH	F.F.	50,3	4,09	592,23
2780		H ₂ N NH	202	40,6	3,76	569,19
2781		H ₂ N NH	NC	42,7	3,63	549,25
2782		H ₂ N NH		35,5	4.0	572,17
2783		H ₂ N NH	$\left( \begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 1 \end{array} \right)$	33,2	3,69	563,26
2784		H ₂ N NH	F F	45	4,1	606,27
2785		H ₂ N NH	NO ₂	36,0	3,82	583,23
2786			NC NC	27,1	3,7	563,26
2787		H ₂ N NH	- ·	73,6	3,98	530,19
2788		H ₂ N NH		62,5	3,64	521,21
2789		H ₂ N NH	F. F.	74,8	4,09	564,2
2790		H ₂ N NH	Q, 20, 3	67,7	3,77	541,20

	T H	Ch	iral			
		O R10				
	R2 N N	R3				•
Ex.	R2	R10	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]+
2791		H ₂ N NH	NC NC	71,3	3,65	521,21
2792		H ₂ N NH	C ₁	52,4	4.0	544,18
2793		H ₂ N NH	CZ	47,0	3,65	535,22
2794		H ₂ N NH	F, F	54,7	4,11	578,22
2795		H ₂ N NH	NO ₂	43,7	3,79	555,20
2796		H₂N NH	NC NC	44,6	3,67	535,22
2797		H₂N NH		53,7	4,03	558,20
2798		H ₂ N NH	$\sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{n} z_{ij}$	51,0	3,69	549,23
2799		H ₂ N NH	F F	56,5	4,15	592,23
2800		H ₂ N NH	NO2	48,9	3,83	569,20
2801		H ₂ N NH	NC NC	46,0	3,7	549,24
2802		H ₂ N NH		41,2	4,1	572,21

R10 R2  N R3 R3						
Ex.	R2	R10	R3	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H]+
2803		H ₂ N NH		36,7	3,76	563,26
2804		H ₂ N NH		47,4	4,2	606,26
2805		H ₂ N NH		37,0	3,89	583,22
2806		H ₂ N NH	NC NC	37,3	3,76	563,26

	H Chiral					
	NH NH					
	R2 N	R3				
Ex.	R3	R2	Pureté (%)	tr (min.)	[M+H] ⁺	
2807	$\bigcup_{C} Z$		52,1	3,65	547,22	
2808	$\left(\begin{array}{c} 1 \\ -1 \\ -2 \end{array}\right)$	0	61,7	3,61	563,24	
2809	$\left( \begin{array}{c} 1 \\ -2 \\ \end{array} \right) = \frac{z}{2}$		54,1	3,91	561,26	
2810	$\left( \begin{array}{c} 1 \\ -2 \\ \end{array} \right) = 0$		56,7	3,69	563,23	
2811	$\left\{ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \right\}$		54,7	3,65	547,23	
2812	$\bigcup_{C} Z$		63,6	3,96	561,25	
2813			66,1	4,13	575,26	
2814	$\left\{ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \right\} = \left\{ \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \right\}$		34,9	4,29	589,29	
2815	$\bigcup_{i=1}^{n} Z_{i}$		69,3	3,66	563,24	
2816	NC		47,6	3,66	547,23	

			Chiral	-	
	R2 N S	N NH	I		
Ex.	R3	R2	Pureté (%)	tr (min.	) [M+H] ⁺
2817	NC NC		41,4	3,61	563,23
2818	NC NC		28,5	3,97	561,24
2819	NC NC		56,4	3,71	563,23
2820	NC NC		45,6	3,65	547,22
2821	NC NC		62,6	3,99	561,24
2822	NC NC		42,0	4,17	575,26
2823	NC .	· ·	45,7	4,32	589,28
2824	NC NC	F	23,5	3,65	551,21
2825	NC .		70,9	3,67	563,22

10

15

20

# PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES PRODUITS DE L'INVENTION

Les composés de la présente invention peuvent et ont été testés en ce qui concerne leur affinité pour différents sous-types de récepteurs de la somatostatine selon les procédures décrites ci-après.

Etude de l'affinité pour les sous-types de récepteurs de la somatostatine humaine :

L'affinité d'un composé de l'invention pour les sous-types de récepteurs de la somatostatine 1 à 5 (sst₁, sst₂, sst₃, sst₄ et sst₅, respectivement) est déterminée par la mesure de l'inhibition de la liaison de [¹²⁵I-Tyr¹¹]SRIF-14 à des cellules transfectées CHO-K1.

Le gène du récepteur sst₁ de la somatostatine humaine a été cloné sous forme d'un fragment génomique. Un segment *Pst*I-XmnI de 1,5 Kb contenant 100 pb de la région 5' non transcrite, 1,17 Kb de la région codante en totalité, et 230 bp de la région 3' non transcrite est modifié par l'addition du linker Bg1II. Le fragment d'ADN résultant est souscloné dans le site *BamH*I d'un pCMV-81 pour donner le plasmide d'expression chez les mammifères (fourni par Dr. Graeme Bell, Univ. Chicago). Une lignée de cellules clonées exprimant de façon stable le récepteur sst₁ est obtenue par transfection dans des cellules CHO-K1 (ATCC) grâce à la méthode de co-précipitation calcium phosphate. Le plasmide pRSV-neo (ATCC) est inclus comme marqueur de sélection. Des lignées de cellules clonées ont été sélectionnées dans un milieu RPMI 1640 contenant 0,5 mg/ml de G418 (Gibco), clonées en cercle, et multipliées en culture.

Le gène du récepteur sst₂ de la somatostatine humaine, isolé sous forme d'un fragment génomique d'ADN de 1.7 Kb BamHI-HindIII et souscloné dans un vecteur plasmidique pGEM3Z (Promega), a été fourni par le Dr. G. Bell (Univ. of Chicago). Le vecteur d'expression des cellules de mammifères est construit en insérant le fragment BamH1-HindII de 1,7 Kb dans des sites de restriction endonucléase compatibles du plasmide pCMV5. Une lignée de cellules clonées est obtenue par transfection dans des cellules CHO-K1 grâce à la méthode de co-précipitation calcium phosphate. Le plasmide pRSV-neo est inclus comme marqueur de sélection.

15

20

25

35

Le récepteur sst₃ est isolé comme fragment génomique, et la séquence codante complète est contenue dans un fragment *BamHI/Hind*III de 2,4 Kb. Le plasmide d'expression chez les mammifères, pCMV-h3, est construit par insertion du fragment *NcoI-Hind*III de 2,0 Kb dans le site EcoR1 du vecteur pCMV après modification des terminaisons et addition de linkers EcoR1. Une lignée de cellules clonées exprimant de façon stable le récepteur sst₃ est obtenue par transfection dans des cellules CHO-K1 (ATCC) par la méthode de co-précipitation au phosphate de calcium. Le plasmide pRSV-neo (ATCC) est inclus comme marqueur de sélection. Des lignées de cellules clonées ont été sélectionnées dans un milieu RPMI 1640 contenant 0,5 mg/ml de G418 (Gibco), clonées en cercle, et multipliées en culture.

Le plasmide d'expression du récepteur sst₄ humain, pCMV-HX, a été fourni par le Dr. Graeme Bell (Univ. Chicago). Ce vecteur contient le fragment génomique codant pour le récepteur sst₄ humain de 1,4 Kb *NheI-NheI*, 456 pb de la région 5' non transcrite, et 200 pb de la région 3' non transcrite, cloné dans les sites *XbaI/EcoR1* de PCMV-HX. Une lignée de cellules clonées exprimant de façon stable le récepteur sst₄ est obtenue par transfection dans des cellules CHO-K1 (ATCC) par la méthode de coprécipitation au phosphate de calcium. Le plasmide pRSV-neo (ATCC) est inclus comme marqueur de sélection. Des lignées de cellules clonées ont été sélectionnées dans un milieu RPMI 1640 contenant 0,5 mg/ml de G418 (Gibco), clonées en cercle, et multipliées en culture.

Le gène correpondant au récepteur sst₅ humain, obtenu par la méthode PCR en utilisant un clone génomique λ comme sonde, a été fourni par le Dr. Graeme Bell (Univ. Chicago). Le fragment PCR résultant de 1,2 Kb contient 21 paires de bases de la région 5' non transcrites, la région codante en totalité, et 55 pb de la région 3' non transcrite. Le clone est inséré dans un site EcoR1 du plasmide pBSSK(+). L'insert est récupéré sous la forme d'un fragment *Hind*III-*Xba*I de 1,2 Kb pour sousclonage dans un vecteur d'expression chez les mammifères, pCVM5. Une lignée de cellules clonées exprimant de façon stable le récepteur sst₅ est obtenue par transfection dans des cellules CHO-K1 (ATCC) par la méthode de co-précipitation au phosphate de calcium. Le plasmide pRSV-neo (ATCC) est inclus comme marqueur de sélection. Des lignées de cellules clonées ont été sélectionnées dans un milieu RPMI 1640 contenant 0,5 mg/ml de G418 (Gibco), clonées en cercle, et multipliées en culture.

Les cellules CHO-K1 exprimant de façon stable l'un des récepteurs sst humain sont cultivées dans un milieu RPMI 1640 contenant 10% de sérum foetal de veau et 0,4 mg/ml de généticine. Les cellules sont collectées avec de l'EDTA 0,5 mM et centrifugées à 500 g pendant environ 5 min à environ 4 °C. Le centrifugat est re-

15

20

PCT/FR00/02095

suspendu dans un milieu tampon 50 mM Tris à pH 7,4 et centrifugé deux fois à 500 g pendant environ 5 min à environ 4 °C. Les cellules sont lysées par sonication et centrifugées à 39000 g pendant environ 10 min à 4 °C. Le centrifugat est re-suspendu dans le même milieu tampon et centrifugé at 50000 g pendant 10 min à environ 4 °C et les membranes dans le centrifugat obtenu sont stockées à - 80 °C.

Des tests d'inhibition compétitive de liaison avec [\$^{125}I-Tyr^{11}]SRIF-14 sont effectués en double à l'aide de plaques en polypropylène de 96 puits. Les membranes cellulaires (10 μg protéine/puits) sont incubées avec [\$^{125}I-Tyr^{11}]SRIF-14 (0,05 nM) pendant environ 60 min à environ 37 °C dans un milieu tampon 50 mM HEPES (pH 7,4) comprenant 0,2% BSA, 5 mM de MgCl₂, 200 KIU/ml de Trasylol, 0,02 mg/ml de bacitracine et 0,02 mg/ml de fluorure de phénylméthylsulphonyle.

La [125I-Tyr¹¹]SRIF-14 liée est séparée de la [125I-Tyr¹¹]SRIF-14 libre par filtration immédiate à travers des plaques filtres en fibre de verre GF/C (Unifilter, Packard) préimprégné avec 0,1 % de polyéthylènimine (P.E.I.), en utilisant un Filtermate 196 (Packard). Les filtres sont lavés avec du tampon 50 mM HEPES à environ 0-4 °C pendant environ 4 secondes et leur radioactivité est déterminée à l'aide d'un compteur (Packard Top Count).

La liaison spécifique est obtenue en soustrayant la liaison non spécifique (déterminée en présence de 0,1 µM SRIF-14) de la liaison totale. Les données relatives à la liaison sont analysées par analyse en régression non-linéaire assistée par ordinateur (MDL) et les valeurs des constantes d'inhibition (Ki) values sont déterminées.

La détermination du caractère agoniste ou antagoniste d'un composé de la présente invention est effectuée à l'aide du test décrit ci-après.

15

Test fonctionnel: Inhibition de la production d'AMPc intracellulaire:

Des cellules CHO-K1 exprimant les sous-types de récepteurs de la somatostatine humaine (SRIF-14) sont cultivées dans des plaques à 24 puits dans un milieu RPMI 1640 avec 10% de sérum foetal de veau et 0,4 mg/ml de généticine. Le milieu est changé le jour précédant l'expérience.

Les cellules à raison de 10⁵ cellules/puits sont lavées 2 fois avec 0,5 ml de nouveau milieu RPMI comprenant 0,2 % BSA complété par 0,5 mM de 3-isobutyl-1-méthylxanthine (IBMX) et incubées pendant environ 5 min à environ 37 °C.

La production d'AMP cyclique est stimulée par l'addition de 1 mM de forskoline (FSK) pendant 15-30 minutes à environ 37 °C.

L'effet inhibiteur de la somatostatine d'un composé agoniste est mesuré par l'addition simultanée de FSK (1 $\mu$ M) , SRIF-14 (10⁻¹² M to 10⁻⁶ M) et du composé à tester (10⁻¹⁰ M à 10⁻⁵ M).

L'effet antagoniste d'un composé est mesuré par l'addition simultanée de FSK (1μM), SRIF-14 (1 to 10 nM) et du composé à tester (10⁻¹⁰ M to 10⁻⁵ M).

Le milieu réactionnel est éliminé et 200 ml de HCl 0,1 N sont ajoutés. La quantité d'AMPc est mesurée par un test radioimmunologique (Kit FlashPlate SMP001A, New England Nuclear).

#### Résultats:

Les tests effectués selon les protocoles décrits ci-dessus ont permis de montrer que les produits de formule générale (I) définie dans la présente demande ont une bonne affinité pour au moins l'un des sous-types de récepteurs de la somatostatine, la constante d'inhibition K_i étant inférieure au micromolaire pour certains des composés exemplifiés, et en particulier pour les produits repris dans le tableau ci-après.

Formule du composé	K _i (nM)
CF ₃	< 200
N CI NO ₂	< 200
N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	< 200
N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	< 200
N N F F	< 200

Formule du composé	K _i (nM)
	< 200
N CI CI	< 200
N S F F F	< 200
N N N O N S N N N N N N N N N N N N N N	< 200
N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	< 200

### Revendications

## 1. Composé de formule générale (I)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle:

aminoalkylarylalkyle, amino( $C_2$ - $C_7$ )alkyle, représente un radical R1 5 (C₃-C₇)cycloalkyle, (C₁-C₁₅)alkyle, aminoalkylcycloalkylalkyle, cyclohexénylalkyle, (C₃-C₆)cycloalkylalkyle,  $(C_1-C_6)$ alkyl $(C_3-C_6)$ cycloalkyle, alkényle, alkynyle, aryle carbocyclique comptant au moins deux cycles dont l'un au moins n'est pas aromatique, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le groupe aryle, bis-arylalkyle, alkoxyalkyle, furannylalkyle, 10 N-acétamidoalkyle, cyanoalkyle, dialkylaminoalkyle, tétrahydrofurannylalkyle, aralkoxyalkyle, morpholinoalkyle, arylhydroxyalkyle, alkylthioalkyle, pyrrolidinoalkyle, pipéridinoalkyle, N-alkylpyrrolidinoalkyle, N-alkylpipérazinylalkyle ou oxopyrrolidinoalkyle,

ou R1 représente l'un des radicaux réprésentés ci-dessous :

ou encore R1 représente un radical -C(R11)(R12)-CO-R10;

R2 représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué,

ou bien R2 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :

R3 représente un radical alkyle, adamantyle, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le groupe aryle,

ou R3 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :

ou encore R3 représente un radical -CO-R5;

R4 représente H, alkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement situé sur le radical aryle;

dans laquelle i représente un entier de 1 à 3;

R5 représente le radical N(R6)(R7);

R6 représente un radical (C₁-C₁₆)alkyle, cycloalkylalkyle, hydroxyalkyle, aryloxyalkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le groupe aryle, aralkoxyalkylke, arylhydroxyalkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle,

alkényle, alkynyle, cyclohexényle, cyclohexénylalkyle, alkylthiohydroxyalkyle, cyanoalkyle,

N-acétamidoalkyle, bis-arylalkyle éventuellement substitué sur les groupes aryle, di-arylalkyle éventuellement substitué sur les groupes aryle, morpholinoalkyle, pyrrolidinoalkyle, pipéridinoalkyle, N-alkylpyrrolidinoalkyle, oxopyrrolidinoalkyle, tétrahydrofurannylalkyle, N-benzylpyrrolidinoalkyle, N-alkylpipérazinylalkyle, N-benzylpipérazinylalkyle, N-benzylpipéridinylalkyle ou N-alkoxycarbonylpipéridinyle, ou R6 représente un radical (C3-C8)cycloalkyle éventuellement substitué par un radical choisi parmi le groupe composé du radical hydroxy et d'un radical alkyle,

ou bien R6 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :

$$\int_{N}^{\infty}$$

R7 représente H ou un radical alkyle, hydroxyalkyle, mono- ou di-aminoalkyle ou aralkyle;

ou encore le radical -N(R6)(R7) représente le radical de formule générale suivante :

## 15 dans laquelle:

R8 représente H, alkyle, hydroxyalkyle, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, aralkyle éventuellement substitué sur le groupe aryle, alkényle, alkoxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, bis-arylalkyle, pipéridinyle, pyrrolidinyle, hydroxy, arylalkényle,

ou R8 représente -X-(CH₂)_b-R9;

R9 représente H ou un radical alkyle, alkoxy, aryloxy, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, morpholinyle, pyrrolidinyle, alkylamino ou N,N'-(alkyl)(aryl)amino;

X représente CO, CO-NH ou SO₂;

5 Y représente CH ou N;

a représente 1 ou 2;

b représente un entier de 0 à 6;

ou le radical N(R6)(R7) représente un radical de formule générale

dans laquelle:

10 Z représente CH, O ou S;

c représente un entier de 0 à 4;

ou encore le radical N(R6)(R7) représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :

R10 représente un radical amino( $C_2$ - $C_7$ )alkylamino, ((aminoalkyl)aryl)alkylamino, ((aminoalkyl)cycloalkyl)alkylamino, pipérazinyle, homopipérazinyle,

ou R10 représente le radical représenté ci-dessous :

$$N \longrightarrow O \longrightarrow N \longrightarrow I$$

R11 représente H;

R12 représente H ou un radical alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, propargyle, allyle, hydroxyalkyle, alkylthioalkyle, arylalkylalkoxyalkyle, arylalkylthioalkoxyalkyle;

ou un sel d'un composé de formule générale (I).

- 2. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que :
- i) pour R1, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, haloalkoxy, aryle, aralkoxy ou SO₂NH₂, deux substituants pouvant, le cas échéant, être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical méthylènedioxy ou propylène;
  - ii) pour R2, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, alkényle, haloalkoxy, nitro, cyano, azido, SO₂N, mono- ou di-alkylamino,

10

15

20

30

PCT/FR00/02095 WO 01/07424

aminoalkyle, aralkoxy ou aryle, deux substituants pouvant, le cas échéant, être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical méthylènedioxy, éthylènedioxy ou propylène;

iii) pour R3, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) (provenant d'un radical aryle ou aralkyle) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être, selon le cas, de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule), les radicaux aryle ou aralkyle carbocycliques peuvent être substitués de 1 à 5 fois sur le noyau aryle par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, hydroxy, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, nitro, cyano, azido, mono- ou di-alkylamino, pyrrolidinyle, morpholinyle, aralkoxy ou aryle, deux substituants pouvant, la cas échéant, être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical alkylènedioxy comptant de 1 à 3 atomes de carbone, tandis que les radicaux aryle ou aralkyle hétérocycliques de R3 peuvent être substitués de 1 à 2 fois sur le noyau par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle;

iv) pour R4, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy;

v) pour R6, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule), les substituants éventuels sur les groupes aryle étant choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, haloalkoxy, aryle, aryloxy ou SO₂NH₂;

vi) pour R8, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule), les substituants éventuels sur les groupes aryle étant choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro ou alkylthio;

vii) pour R9, lorsque le radical aryle carbocyclique est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule), les substituants éventuels sur le groupe aryle étant choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, aryle carbocyclique, hydroxy, cyano ou nitro;

viii) pour R12, lorsque le radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule), les substituants éventuels sur le groupe aryle étant choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, aryle carbocyclique, aralkoxy, hydroxy, cyano ou nitro.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que :

R1 représente -C(R11)(R12)-CO-R10 ou l'un des radicaux suivants :

R2 représente l'un des radicaux suivants :

[CI, Br, F, Me, OMe,  $NO_2$ , iPr,  $CF_3$ ]

R3 représente CO-R5 ou l'un des radicaux suivants :

[Br, Cl, F, OMe, Ph, Me, NO
$$_2$$
, N $_3$ , OCF $_3$ , CN, CF $_3$ , NEt $_2$ , nC $_4$ H $_9$ , nC $_5$ H $_{11}$ , OCH $_2$ Ph]

R4 représente H, alkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le radical aryle ;

- dans laquelle i représente un entier de 1 à 3;
  - R5 représente l'un des radicaux suivants :

......

**** * - - - -

[Me, Et, nPr, nBu, iBu, iAm, CH₂Ph, CH₂CH₂Ph] (Me, Et, nPr, nBu, iBu, iAm, CH₂Ph, CH₂CH₂Ph)

R10

représente l'un des radicaux suivants :

R11

représente H;

R12

représente l'un des radicaux suivants :

étant entendu que pour R4, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy.

5 4. Composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (II)

# dans laquelle:

soit R1 représente l'un des radicaux ci-après

R2 représente l'un des radicaux ci-après

R3 représente l'un des radicaux ci-après

- et R4 représente H;
  - soit encore R1 représente l'un des radicaux ci-après

R2 représente l'un des radicaux ci-après

R3 représente COR5,

R4 représente H,

et R5 représente l'un des radicaux ci-après

soit enfin R1 représente le radical –C(R11)(R12)-CO-R10 dans lequel
 R10 représente le radical

R11 représente H

5 et R12 représente le radical

R2 représente le radical

R3 représente le radical

et R4 représente H.

### 5. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I)a

dans laquelle:

5

R1 représente un radical - $CH_2$ -A1-N $H_2$ , dans lequel A1 représente un radical - $(CH_2)_n$ -, - $(CH_2)_n$ -O- $(CH_2)_p$ -, aralkylène ou cycloalkylalkylène, n et p représentant des entiers de 1 à 6;

R2 et R4 représentent les mêmes radicaux que dans la formule générale (I) telle que définie dans la revendication 1;

et R3 représente les mêmes radicaux que dans la formule générale (I) telle que définie dans la revendication 1, excepté les radicaux -CO-R5;

- 1) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, d'une résine p-nitrophénylcarbonate de Wang avec un large excès de diamine symétrique R1-NH₂;
- 2) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, de la résine isolée après l'étape 1) avec un isothiocyanate aromatique de formule générale R2-N=C=S dans laquelle le radical R2 a la même signification que dans la formule générale (I)a;
  - 3) traitement, dans un solvant aprotique comme le dioxane ou le diméthylformamide, de la résine obtenue à l'étape 2) avec le composé de formule générale (III)

$$R^4$$
 $R^3$ 
 $R^3$ 

dans laquelle les radicaux R3 et R4 sont identiques à ceux qui ont été définis dans la formule générale (I)a;

- 4) clivage de la résine dans des conditions acides ;
- 5) traitement dans des conditions basiques du produit obtenu après l'étape 4).
- 6. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I)b

dans laquelle:

10

20

R1 représente les mêmes radicaux que dans la formule générale (I) telle que définie dans la revendication 1, excepté les radicaux du type - $CH_2$ -A1-NH₂, dans lequel A1 représente un radical - $(CH_2)_n$ -, - $(CH_2)_n$ -O- $(CH_2)_p$ -, aralkylène ou cycloalkylalkylène, n et p représentant des entiers de 1 à 6, et excepté également les radicaux -C(R11)(R12)-CO-R10;

R2 représente un radical aminoalkylphényle;

R3 représente les mêmes radicaux que dans la formule générale (I) telle que définie dans la revendication 1, excepté les radicaux -CO-R5;

et R4 représente les mêmes radicaux que dans la formule générale (I) telle que définie dans la revendication 1;

- 1) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, d'une résine p-nitrophénylcarbonate de Wang avec un excès d'arninoalkylaniline de formule générale R2-NH₂ dans laquelle le radical R2 a la même signification que dans la formule générale (I)b;
- 2) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, de la résine isolée après l'étape 1) avec un isothiocyanate de

formule générale R1-N=C=S dans laquelle le radical R1 a la même signification que dans la formule générale (I)b;

3) traitement, dans un solvant aprotique comme le dioxane ou le diméthylformamide, de la résine obtenue à l'étape 2) avec le composé de formule générale (III)

$$Br \xrightarrow{R4} R3$$

- dans laquelle les radicaux R3 et R4 sont identiques à ceux qui ont été définis dans la formule générale (I)b;
  - 4) clivage de la résine dans des conditions acides ;
  - 5) traitement dans des conditions basiques du produit obtenu après l'étape 4).
  - 7. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I)c

10 dans laquelle:

R1 représente un radical -CH₂-A1-NH₂, dans lequel A1 représente un radical -(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_p-, aralkylène ou cycloalkylalkylène, n et p représentant des entiers de 1 à 6 :

R2 représente les mêmes radicaux que dans la formule générale (I) telle que définie dans la revendication 1;

R3 représente un radical -CO-R5;

et R4 et R5 représentent les mêmes radicaux que dans la formule générale (I) telle que définie dans la revendication 1;

- 1) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, d'une résine p-nitrophénylcarbonate de Wang avec un large excès de diamine symétrique de formule générale R1-NH₂ dans laquelle le radical R1 a la même signification que dans la formule générale (I)c;
- 5 2) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, de la résine isolée après l'étape 1) avec un isothiocyanate aromatique de formule générale R2-N=C=S dans laquelle le radical R2 a la même signification que dans la formule générale (I)c;
- 3) traitement, dans un solvant aprotique comme le dioxane ou le diméthylformamide, de la résine obtenue à l'étape 2) avec l'acide de formule générale (IV)

(IV)

dans laquelle le radical R4 est identique à celui qui a été défini dans la formule générale (I)c;

- 4) couplage peptidique;
- 5) clivage de la résine dans des conditions acides ;
- 15 6) traitement dans des conditions basiques du produit obtenu après l'étape 5).
  - 8. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I)d

dans laquelle:

R1 représente les mêmes radicaux que dans la formule générale (I) telle que définie dans la revendication 1, excepté les radicaux du type -CH₂-A1-NH₂, dans lequel A1

10

15

représente un radical - $(CH_2)_n$ -, - $(CH_2)_n$ -O- $(CH_2)_p$ -, aralkylène ou cycloalkylalkylène, n et p représentant des entiers de 1 à 6, et excepté également les radicaux -C(R11)(R12)-CO-R10;

R2 représente un radical aminoalkylphényle;

5 R3 représente un radical -CO-R5;

et R4 et R5 représentent les mêmes radicaux que dans la formule générale (I) telle que définie dans la revendication 1;

ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

- 1) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, d'une résine p-nitrophénylcarbonate de Wang avec un excès d'aminoalkylaniline de formule générale R2-NH₂ dans laquelle le radical R2 a la même signification que dans la formule générale (I)d;
  - 2) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, de la résine isolée après l'étape 1) avec un isothiocyanate de formule générale R1-N=C=S dans laquelle le radical R1 a la même signification que dans la formule générale (I)d;
  - 3) traitement, dans un solvant aprotique comme le dioxane ou le diméthylformamide, de la résine obtenue à l'étape 2) avec l'acide de formule générale (IV)

$$Br$$
 $R4$ 
 $O$ 
 $OH$ 
 $O$ 
 $(IV)$ 

dans laquelle le radical R4 a la même signification que dans la formule générale (I)d;

- 20 4) couplage peptidique;
  - 5) clivage de la résine dans des conditions acides ;
  - 6) traitement dans des conditions basiques du produit obtenu après l'étape 5).
  - 9. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I)e

dans laquelle:

R1 représente les mêmes radicaux que dans la formule générale (I) telle que définie dans la revendication 1, excepté les radicaux du type  $-CH_2-A1-NH_2$ , dans lequel A1 représente un radical  $-(CH_2)_n$ -,  $-(CH_2)_n$ -O- $-(CH_2)_p$ -, aralkylène ou cycloalkylalkylène, n et p représentant des entiers de 1 à 6, et excepté également les radicaux -C(R11)(R12)-CO-R10;

R2 représente les mêmes radicaux que dans la formule générale (I) telle que définie dans la revendication 1;

R3 représente un radical -CO-R5;

10 R4 représente H;

R5 représente un radical -NH-CH₂-A1-NH₂, dans lequel A1 représente un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, - $(CH_2)_n$ -O- $(CH_2)_p$ -, aralkylène ou cycloalkylalkylène, n et p représentant des entiers de 1 à 6, ou encore R5 représente le radical N(R6)(R7) répondant à la formule générale suivante :

15 dans laquelle:

R8 représente H;

Y représente N;

a représente 1 ou 2;

- 1) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, d'une résine p-nitrophénylcarbonate de Wang avec un large excès de diamine symétrique de formule générale R5-H;
- 2) couplage peptidique avec l'acide de formule générale (IV) sur la résine obtenue à
   l'étape 1)

dans laquelle le radical R4 a la même signification que dans la formule générale (I)e;

- 3) réaction de l'amine primaire de formule générale R1-NH₂ avec l'isothiocyanate de formule générale R2-NCS dans un solvant tel que le diméthylformamide ou le dioxane, R1 et R2 ayant les mêmes significations que dans la formule générale (I)e;
- 4) addition de la thiourée obtenue à l'étape 3) à la résine obtenue à l'étape 2) et chauffage du mélange;
  - 5) clivage de la résine dans des conditions acides ;
  - 6) traitement dans des conditions basiques du produit obtenu après l'étape 5).
  - 10. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I)f

$$R2$$
 $N$ 
 $R1$ 
 $R3$ 
 $R4$ 
(I)f

15 dans laquelle:

R1 représente un radical -C(R11)(R12)-CO-R10;

R2, R3 et R4 représentent les mêmes radicaux que dans la formule générale (I) telle que définie dans la revendication 1;

15

R10 représente un radical amino(C₂-C₇)alkylamino, ((aminoalkyl)aryl)alkylamino, ((aminoalkyl)cycloalkyl)alkylamino, pipérazinyle, homopipérazinyle,

ou R10 représente le radical représenté ci-dessous :

$$N \sim 0 \sim N \sim$$

R11 représente H;

R12 représente H ou un radical alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, propargyle, allyle, hydroxyalkyle, alkylthioalkyle, arylalkylalkoxyalkyle, arylalkylthioalkoxyalkyle;

- 1) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, d'une résine p-nitrophénylcarbonate de Wang avec un large excès de diamine symétrique de formule générale R10-H dans laquelle R10 a la même signification que dans la formule générale (I)f;
  - 2) couplage peptidique de la résine obtenue à l'étape 1) avec un acide aminé de formule générale HOOC-C(R11)(R12)-NH-Fmoc dans laquelle R11 et R12 ont la même signification que dans la formule générale (I)f;
    - 3) clivage du groupe Fmoc de la résine obtenue à l'étape 2);
    - 4) réaction de la résine obtenue à l'étape 3) avec un isothiocyanate de formule générale R2-NCS dans laquelle R2 a la même signification que dans la formule générale (I)f;
    - 5) clivage de la résine dans des conditions acides ;
- 20 6) traitement dans des conditions basiques du produit obtenu après l'étape 5).
  - 11. A titre de médicament, un produit selon l'une des revendications 1 à 4 ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit.
  - 12. Composition pharmaceutique comprenant à titre de principe actif un produit selon l'une des revendications 1 à 4 ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit.
- 25 13. Utilisation d'un produit selon l'une des revendications 1 à 4 ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit pour préparer un médicament destiné à

-411 -

traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s).

14. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée en ce que les états pathologiques ou les maladies à traiter sont choisis parmi le groupe composé des états pathologiques ou des maladies qui suivent : l'acromégalie, les adénomes hypophysaires, la maladie de Cushing, les gonadotrophinomes et les prolactinomes, les effets secondaires cataboliques des glucocorticoïdes, le diabète insulinodépendant, la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique, le syndrome X, le phénomène de Dawn, l'angiopathie, l'angioplastie, l'hyperthyroïdie, le gigantisme, gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde, le VIPome, l'insulinome, la nésidioblastose, l'hyperinsulinémie, le glucagonome, le gastrinome et le syndrome de Zollinger-Ellison, le GRFome ainsi que le saignement aigu des varices œsophagiennes, les ulcères, le reflux gastroœsophagien, le reflux gastroduodénal, la pancréatite, les fistules entérocutanées et pancréatiques mais aussi les diarrhées, les diarrhées réfractaires du syndrome d'immunodépression acquise, la diarrhée chronique sécrétoire, la diarrhée associée avec le syndrome de l'intestin irrité, les diarrhées induites par la chimiothérapie, les troubles liés au peptide libérateur de gastrine, les pathologies secondaires aux greffes intestinales, l'hypertension portale ainsi que les hémorragies des varices chez des malades avec cirrhose, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hémorragie de l'ulcère gastroduodénale, le saignement des vaisseaux greffés, la maladie de Crohn, les scléroses systémiques, le dumping syndrome, le syndrome du petit intestin, l'hypotension, la sclérodermie et le carcinome thyroïdien médullaire, les maladies liées à l'hyperprolifération cellulaire comme les cancers et plus particulièrement le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer thyroïdien ainsi que le cancer pancréatique et le cancer colorectal, les fibroses et plus particulièrement la fibrose du rein, la fibrose du foie, la fibrose du poumon, la fibrose de la peau, également la fibrose du système nerveux central ainsi que celle du nez et la fibrose induite par la chimiothérapie, et, dans d'autres domaines thérapeutiques, les céphalées y compris les céphalées associées aux tumeurs hypophysaires, les douleurs, les désordres inflammatoires comme l'arthrite, les accès de panique, la chimiothérapie, la cicatrisation des plaies, l'insuffisance rénale résultant d'un retard de croissance, l'hyperlipidémie, l'obésité et le retard de croissance lié à l'obésité, le retard de croissance utérin, la dysplasie du squelette, le syndrome de Noonan, le syndrome d'apnée du sommeil, la maladie de Graves, la maladie polykystique des ovaires, les pseudokystes pancréatiques et ascites, la leucémie, le méningiome, la cachexie cancéreuse, l'inhibition des H pylori, le psoriasis, le rejet chronique des allogreffes ainsi que la maladie d'Alzheimer et enfin l'ostéoporose.

15

20

25

30

35

15. Utilisation selon la revendication 14, caractérisée en ce que les états pathologiques ou les maladies à traiter sont choisis parmi le groupe composé des états pathologiques ou des maladies qui suivent : l'acromégalie, les adénomes hypophysaires ou les tumeurs gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde, et les saignements gastro-intestinaux.

internationa lication No PCT/FR 00/02095

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
1PC 7 C07D277/42 C07D277/56 C07D417/00 A61K31/426 A61P5/02 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 CO7D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No. KALCHEVA V ET AL: "Ring transformations X 1-3 of oxazoles and their derivatives. Synthesis of 2,3-dihydro-2-(2-hydroxyphenylimino) -4-methylthiazoles by reaction of 2-(2-oxopropylthio)benzoxazoles with amines" LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, no. 12, December 1993 (1993-12), pages 1319-22, XP002136745 the whole document -/--X Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex. Special categories of cited documents: T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international "X" document of particular relevance; the claimed invention filing date cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means in the art. document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "&" document member of the same patent family Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search report 21/11/2000 7 November 2000 Name and mailing address of the ISA Authorized officer European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Allard, M Fax: (+31-70) 340-3016

Internationa lication No
PCT/FR 00/02095

C./Continu	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	<del></del>
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to daim No.
X	OMAR A M M E ET AL: "Synthesis and biological evaluation of new 2,3-dihydrothiazole derivatives for antimicrobial, antihypertensive, and anticonvulsant activities" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 73, no. 8, August 1984 (1984-08), pages 1166-8, XP002136746 the whole document	1-3,11,
X	HASSAN H Y ET AL: "Synthesis and antimicrobial activity of pyridines bearing thiazoline and thiazolidinone moieties"  CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 46, no. 5, May 1998 (1998-05), pages 863-6, XP002136747 the whole document	1-3,11,
X	US 3 345 257 A (DUERR D ET AL) 3 October 1967 (1967-10-03) the whole document	1-3
X	EP 0 683 160 A (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) 22 November 1995 (1995-11-22) the whole document	1-3
X	EP 0 055 458 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 7 July 1982 (1982-07-07) the whole document	1-3,11, 112
X	EP 0 023 964 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 18 February 1981 (1981-02-18) the whole document	1-3,11, 12
Х	US 4 346 088 A (LANG H J ET AL) 24 August 1982 (1982-08-24) the whole document	1-3,11, 12
X	DATABASE CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut fuer Literatur der organischen Chemie; XP002136748 * Beilstein Registry Number 21007, 6514267 et 208869 *	1-3
	& POL. J. CHEM., vol. 58, no. 4/5/6, 1984, pages 447-454, 	

Internationa dication No
PCT/FR 00/02095

,	DATABASE CROSSFIRE 'Online!	
(	UNITADACE CONCCEIDE (UMITAME)	1
	Beilstein Institut fuer Literatur der organischen Chemie; XP002136749  * Beilstein Registry Number 241201 * & UNIV. KANS. SCI. BULL.; vol. 24, 1936, page 45, 48	1-3
	DATABASE CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut fuer Literatur der organischen Chemie; XP002136750 * Beilstein Registry Number 184211 * & J. INDIAN CHEM. SOC., vol. 8, 1931, page 147, 180	1-3
	DATABASE CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut fuer Literatur der organischen Chemie; XP002136751 * Beilstein Registry Number 4481168 * & J. HETEROCYCL. CHEM., vol. 21, 1984, pages 1377-1380,	1-3
	DATABASE CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut fuer Literatur der organischen Chemie; XP002136752 * Beilstein Registry Number 302398 * & J. PRAKT. CHEM., vol. 87, 1913, page 44	1-3
	DATABASE CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut fuer Literatur der organischen Chemie; XP002136753 * Beilstein Registry Number 196542 * & J. CHEM. SOC., 1934, page 1175	1-3
	DATABASE CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut fuer Literatur der organischen Chemie; XP002136754 * Beilstein Registry Number 1137874 * & CHEM. PHARM. BULL., vol. 26, 1978, pages 3017-3022,	1-3
	DATABASE CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut fuer Literatur der organischen Chemie; XP002136755 * Beilstein Registry Number 4940588 * & INDIAN J. CHEM. SECT. B, vol. 16, 1978, pages 605-609,	1-3

International Ication No PCT/FR 00/02095

		PCT/FR 00/02095
	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to daim No.
X	DATABASE CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut fuer Literatur der organischen Chemie; XP002136756 * Beilstein Registry Number 6814219 et 6811955 * & SYNTH. COMMUN., vol. 24, no. 4, 1994, pages 495-512,	1-3
A	LIU S ET AL: "Nonpeptide somatostatin agonists with sst4 selectivity: syntheses and structure-activity relationships of thioureas"  JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 41, no. 24, 1998, pages 4693-705, XP002136780 the whole document	1,13
Ì	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	
İ		
	····	
1		

International application No.

PCT/FR00/02095

Continued from field I.2

Claim nos.: 1-3, 11, 12 (all in part)

The initial phase of the search revealed a very large number of documents that were relevant to the novelty of claim nos. 1-3, 11 and 12. So many documents were found that it is impossible to establish which parts of these claims can be considered as defining the subject matter for which protection could legitimately be sought (PCT Art. 6). It was therefore impossible to carry out a meaningful, complete search and provide a complete search report covering the entire scope of these claims. The search and the search report in respect of these claims can only be considered complete to the extent that they address the examples given in the application.

The applicant is advised that patent claims relating to inventions for which no international search has been produced cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). As a general rule, the EPO in its capacity as the authority entrusted with the task of carrying out an international preliminary examination will not conduct a preliminary examination for subjects in respect of which no search has been provided. This also applies to cases where the patent claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or to cases where the applicant presents new patent claims in the course of the PCT Chapter II procedure.

Information on patent tamily members

Internationa ilication No PCT/FR 00/02095

				PUITE	00/02095
Patent document cited in search report		Publication date	Patent famil member(s)		Publication date
US 3345257	A	03-10-1967	CH 4398 DE 12182 FR 13473 GB 10279	371 A	25-03-1964
EP 683160	Α	22-11-1995	BR 95014 CN 11132 JP 73240 US 5521	242 A 079 A	07-11-1995 13-12-1995 12-12-1995 28-05-1996
EP 55458	A	07-07-1982	AR 2319 AT 117 AU 5426 AU 79068 CA 11736 DE 31689 DK 5817 ES 5082 ES 83053 ES 5182 ES 84028 ES 83089 ES 5182 ES 83089 FI 8147 HU 1849 - IE 522 IL 646 JP 571344	134 A 1778 A 1778 T 1670 B 1881 A 1778 D 1881 A 1793 D 1893 D 1871 D 1872 A 1875 A 1875 A 1876 B 1875 A 1876 B 1876 B 1877 A	29-07-1982 28-09-1984 30-04-1985 15-02-1985 28-02-1985 08-07-1982 04-09-1984 28-03-1985 01-07-1982 01-04-1983 01-07-1983 16-02-1984 16-05-1984 01-09-1983 01-12-1983 01-12-1983 01-12-1983 01-12-1983 01-12-1983 01-12-1983 01-07-1982 28-11-1984 19-08-1987 29-09-1985 19-08-1982 01-07-1982 20-12-1983 24-11-1982
EP 23964	A	18-02-1981	AR 226 AR 2298 AT 25 AU 5335 AU 60037 CA 11562 DE 30620 DK 2865 EG 147 ES 4928 ES 81030 ES 4928 ES 81030	375 A 119 A 376 A 524 T 589 B 780 A 240 A 217 D 580 A 763 A 347 D 365 A 371 D	15-01-1981 30-12-1983 31-05-1982 30-12-1983 15-03-1983 01-12-1983 15-01-1981 01-11-1983 24-03-1983 04-01-1981 30-09-1986 16-02-1981 16-05-1981 16-05-1981 16-02-1981 16-02-1981

Intermation on patent family members

Internationa: Itaation No
PCT/FR 00/02095

Patent document cited in search report   Publication date   Patent tamily member(s)   Publication date			PCI/FK	00/02095
ES 492874 D 16-02-1981 ES 8103069 A 16-05-1981 FI 802094 A 04-01-1981 HU 182164 B 28-12-1983 IL 60468 A 30-11-1984 IL 70114 A 30-11-1984 JP 56010180 A 02-02-1981 N0 801995 A,B 05-01-1981 US 4346088 A 24-08-1982 US 4346088 A 24-08-1982  US 4346088 A 24-08-1982  US 4346088 A 24-08-1982 AR 229875 A 30-12-1983 AR 226119 A 31-05-1982 AR 229876 A 30-12-1983 AR 229876 A 30-12-1983 AR 229876 A 30-12-1983 AU 533589 B 01-12-1983 AU 533589 B 01-12-1983 AU 533589 B 01-12-1983 AU 6003780 A 15-01-1981 CA 1156240 A 01-11-1983 DE 3062017 D 24-03-1983 DK 286580 A 04-01-1981 EG 14763 A 30-09-1986 EP 0023964 A 18-02-1981 ES 492871 D 16-02-1981 ES 492871 D 16-02-1981 ES 492872 D 16-02-1981 ES 492873 D 16-02-1981 ES 492873 D 16-02-1981 ES 492873 D 16-02-1981 ES 492873 D 16-02-1981 ES 492873 D 16-02-1981 ES 492873 D 16-02-1981 ES 492873 D 16-02-1981				
AR 229875 A 30-12-1983 AR 226119 A 31-05-1982 AR 229876 A 30-12-1983 AT 2524 T 15-03-1983 AU 533589 B 01-12-1983 AU 6003780 A 15-01-1981 CA 1156240 A 01-11-1983 DE 3062017 D 24-03-1983 DK 286580 A 04-01-1981 EG 14763 A 30-09-1986 EP 0023964 A 18-02-1981 ES 492847 D 16-02-1981 ES 492871 D 16-02-1981 ES 492871 D 16-02-1981 ES 492872 D 16-02-1981 ES 492872 D 16-02-1981 ES 492873 D 16-02-1981 ES 492873 D 16-02-1981 ES 492873 D 16-02-1981 ES 492873 D 16-02-1981 ES 492873 D 16-02-1981	EP 23964	A	ES 492874 D ES 8103069 A FI 802094 A HU 182164 B IL 60468 A IL 70114 A JP 56010180 A NO 801995 A,B NO 844120 A US 4346088 A	16-02-1981 16-05-1981 04-01-1981 28-12-1983 30-11-1984 30-11-1984 02-02-1981 05-01-1981 05-01-1981 24-08-1982
ES 492874 D 16-02-1981 ES 8103069 A 16-05-1981 FI 802094 A 04-01-1981 HU 182164 B 28-12-1983 IL 60468 A 30-11-1984 IL 70114 A 30-11-1984 JP 56010180 A 02-02-1981 NO 801995 A,B 05-01-1981 NO 844120 A 05-01-1981 ZA 8003979 A 24-06-1981	US 4346088	A 24-08-1982	AR 229875 A AR 226119 A AR 229876 A AT 2524 T AU 533589 B AU 6003780 A CA 1156240 A DE 3062017 D DK 286580 A EG 14763 A EP 0023964 A ES 492847 D ES 8103065 A ES 492871 D ES 8103066 A ES 492872 D ES 8103067 A ES 492873 D ES 8103068 A ES 492874 D ES 8103069 A FI 802094 A HU 182164 B IL 60468 A IL 70114 A JP 56010180 A NO 801995 A, B NO 844120 A	30-12-1983 31-05-1982 30-12-1983 15-03-1983 01-12-1983 15-01-1981 01-11-1983 24-03-1983 04-01-1981 30-09-1986 18-02-1981 16-02-1981 16-05-1981 16-05-1981 16-05-1981 16-05-1981 16-05-1981 16-05-1981 16-05-1981 16-05-1981 16-05-1981 16-05-1981 16-05-1981 16-05-1981 16-05-1981 04-01-1981 28-12-1983 30-11-1984 30-11-1984 02-02-1981 05-01-1981

Demande Int ionale No PCT/FR 00/02095

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07D277/42 C07D277/56 C07D417/00 A61K31/426 A61P5/02 Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07D Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents no. des revendications visées χ KALCHEVA V ET AL: "Ring transformations 1 - 3of oxazoles and their derivatives. Synthesis of 2,3-dihydro-2-(2-hydroxyphenylimino) -4-methylthiazoles by reaction of 2-(2-oxopropylthio)benzoxazoles with LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, no. 12, décembre 1993 (1993-12), pages 1319-22, XP002136745 le document en entier Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe ° Catégories spéciales de documents cités: T° document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent document antérieur, mais publié à la date de dépôt international "X" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut ètre considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément ou après cette date document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens document publié avant la date de dépôt international, mais posténeurement à la date de priorité revendiquée pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets. Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 21/11/2000 7 novembre 2000 Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Fonctionnaire autorisé Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 Allard, M

Demande Inti Ionale No PCT/FR 00/02095

1-3,11, 12
12
1-3
1-3
1-3,11, 112
1-3,11, 12
1-3,11,
1-3

Demande In: Ilonale No PCT/FR 00/02095

Catégorie	DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS    Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indicationdes passages pertinents	no, des revendications visées
-aregorie	to the second the second the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the second transport of the s	TIO. GES TO FORTUITE QUOI IS VISBES
X	DATABASE CROSSFIRE 'en ligne! Beilstein Institut fuer Literatur der organischen Chemie; XP002136749 * Beilstein Registry Number 241201 * & UNIV. KANS. SCI. BULL., vol. 24, 1936, page 45, 48	1-3
X	DATABASE CROSSFIRE 'en ligne! Beilstein Institut fuer Literatur der organischen Chemie; XP002136750 * Beilstein Registry Number 184211 * & J. INDIAN CHEM. SOC., vol. 8, 1931, page 147, 180	1-3
X	DATABASE CROSSFIRE 'en ligne! Beilstein Institut fuer Literatur der organischen Chemie; XP002136751 * Beilstein Registry Number 4481168 * & J. HETEROCYCL. CHEM., vol. 21, 1984, pages 1377-1380,	1-3
X	DATABASE CROSSFIRE 'en ligne! Beilstein Institut fuer Literatur der organischen Chemie; XP002136752 * Beilstein Registry Number 302398 * & J. PRAKT. CHEM., vol. 87, 1913, page 44	1-3
X	DATABASE CROSSFIRE 'en ligne! Beilstein Institut fuer Literatur der organischen Chemie; XP002136753 * Beilstein Registry Number 196542 * & J. CHEM. SOC., 1934, page 1175	1-3
<b>X</b> 	DATABASE CROSSFIRE 'en ligne! Beilstein Institut fuer Literatur der organischen Chemie; XP002136754 * Beilstein Registry Number 1137874 *	1-3
	& CHEM. PHARM. BULL., vol. 26, 1978, pages 3017-3022,	
X	DATABASE CROSSFIRE 'en ligne! Beilstein Institut fuer Literatur der organischen Chemie; XP002136755 * Beilstein Registry Number 4940588 * & INDIAN J. CHEM. SECT. B, vol. 16, 1978, pages 605-609,	1-3
	-/	

Demande Inq Ionale No
PCT/FR 00/02095

	C1/FR 00/02095
Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'Indicationdes passages pertir	no. des revendications visées
DATABASE CROSSFIRE 'en ligne! Beilstein Institut fuer Literatur der organischen Chemie; XP002136756 * Beilstein Registry Number 6814219 et 6811955 * & SYNTH. COMMUN., vol. 24, no. 4, 1994, pages 495-512,	1-3
LIU S ET AL: "Nonpeptide somatostatin agonists with sst4 selectivity: syntheses and structure-activity relationships of thioureas"  JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 41, no. 24, 1998, pages 4693-705, XP002136780 le document en entier	1,13
•	
	Beilstein Institut fuer Literatur der organischen Chemie; XP002136756 * Beilstein Registry Number 6814219 et 6811955 * & SYNTH. COMMUN., vol. 24, no. 4, 1994, pages 495-512,  LIU S ET AL: "Nonpeptide somatostatin agonists with sst4 selectivity: syntheses and structure-activity relationships of thioureas"  JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 41, no. 24, 1998, pages 4693-705, XP002136780 le document en entier

#### SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Revendications nos.: 1-3, 11, 12 (toutes en partie)

La phase initiale de la recherche a mis en évidence un très grand nombre de documents pertinents quant à la question de la nouveauté des revendictions 1-3, 11 et 12. Tant de documents ont été trouvés qu'il est impossible de déterminer quelles parties de ces revendications peuvent être considérées comme définissant la matière pour laquelle une protection pourrait être légitimement revendiquée (Article 6 PCT). Pour ces raisons, une recherche significative et un rapport de recherche complets sur toute l'étendue de ces revendications sont impossibles. La recherche et le rapport de recherche à l'égard de ces revendications ne peuvent être considérés comme complets que dans la mesure où les exemples de la demande sont visés.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

Renseignements relatifs aux memores de familles de brevets

Demande Inti-ionale No PCT/FR 00/02095

	nent brevet cité ort de recherche		Date de publication		nbre(s) de la e de brevet(s)		Date de publication
	3345257	A	03-10-1967	BE CH DE FR GB NL	627278 439858 1218210 1347371 1027561 287940	A B A A	25-03-1964
EP 6	583160	Α	22-11-1995	BR CN JP US	9501434 1113242 7324079 5521145	: A : A	07-11-1995 13-12-1995 12-12-1995 28-05-1996
EP 5	5458	A	07-07-1982	DE AR AT AU CA DE ES ES ES ES ES FIUELPOS A	3049460 231134 231978 11778 542670 7906881 1173836 3168978 581181 508293 8305342 518271 8402829 518272 8308549 518273 8308550 518274 8308551 814175 184976 52259 64653 57134472 814468 4421757 8108968	A A T B A A D A D A D A D A D A A B B A A A A	29-07-1982 28-09-1984 30-04-1985 15-02-1985 28-02-1985 08-07-1982 04-09-1984 28-03-1985 01-07-1982 01-04-1983 01-07-1983 16-02-1984 16-05-1984 01-09-1983 01-12-1983 01-12-1983 01-12-1983 01-12-1983 01-07-1982 28-11-1984 19-08-1987 29-09-1985 19-08-1982 20-12-1983 24-11-1982
EP 2	23964	A .	-	DE AR AR AU AU CDE ESSES ES	2926771 229875 226119 229876 2524 533589 6003780 1156240 3062017 286580 14763 492847 8103065 492871 8103066 492872 8103067 492873	A A A T B A A D A A D A D A D A	15-01-1981 30-12-1983 31-05-1982 30-12-1983 15-03-1983 01-12-1983 15-01-1981 01-11-1983 24-03-1983 04-01-1981 30-09-1986 16-02-1981 16-05-1981 16-05-1981 16-05-1981 16-05-1981 16-05-1981 16-05-1981

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande in Lionale No PCT/FR 00/02095

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de Membre(s) de publication famille de breve			Date de publication
EP 23964 A		<u>                                     </u>	ES	8103068 A	16-05-1981 16-02-1981
			ES ES	492874 D 8103069 A	16-05-1981
			FI	802094 A	04-01-1981
			HŊ	182164 B	28-12-1983
			IL	60468 A	30-11-1984
			ĨĹ	70114 A	30-11-1984
			JP	56010180 A	02-02-1981
			NO	801995 A,	3 05-01-1981
			NO	844120 A	05-01-1981
			US	4346088 A	24-08-1982
			ZA	8003979 A	24-06-1981
US 4346088	Α	24-08-1982	DE	2926771 A	15-01-1981
			AR	229875 A	30-12-1983
			AR AR	226119 A 229876 A	31-05-1982 30-12-1983
			AT	2524 T	15-03-1983
			AU	533589 B	01-12-1983
			AU	6003780 A	15-01-1981
			CA	1156240 A	01-11-1983
			DE	3062017 D	24-03-1983
			DK	286580 A	04-01-1981
			EG Ep	14763 A 0023964 A	30-09-1986 18-02-1981
			ES	492847 D	16-02-1981
			ES	8103065 A	16-05-1981
			ËŠ	492871 D	16-02-1981
			ES	8103066 A	16-05-1981
			ES	492872 D	16-02-1981
			ES	8103067 A	16-05-1981
			ES	492873 D	16-02-1981
			ES ES	8103068 A 492874 D	16-05-1981 16-02-1981
			ES	8103069 A	16-05-1981
			FI	802094 A	04-01-1981
			нÛ	182164 B	28-12-1983
			IL	60468 A	30-11-1984
			IL	70114 A	30-11-1984
			JP	56010180 A	02-02-1981
		•	. NO	801995 A,E	
			NO Za	844120 A 8003979 A	05-01-1981 24-06-1981
			LA.	OUUSSIS A	24-00-1901